

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. Oktober 2002 (10.10.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/079181 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 307/78,
307/87, A61K 31/343, A61P 7/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/03304

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. März 2002 (25.03.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 15 408.9 29. März 2001 (29.03.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHMECK, Carsten
[DE/DE]; Graf-Adolf-Strasse 36, 42119 Wuppertal (DE).
MÜLLER, Ulrich [DE/DE]; Neuer Triebel 91, 42111
Wuppertal (DE). SCHMIDT, Gunter [DE/DE]; Pahlkestr.
63, 42115 Wuppertal (DE). PERNERSTORFER, Josef
[AT/DE]; Alsenstrasse 19, 42103 Wuppertal (DE).
BISCHOFF, Hilmar [DE/DE]; Am Rohm 78, 42113
Wuppertal (DE). KRETSCHMER, Axel [DE/DE]; Am
Acker 23, 42113 Wuppertal (DE). VÖHRINGER, Ver-
ena [DE/DE]; Am Hochsitz 17, 42113 Wuppertal (DE).
FAESTE, Christiane [DE/DE]; Zwirmerweg 15, 42781
Haan (DE). HANING, Helmut [DE/US]; 33 Norwood
Avenue, Milford, CT 06460 (US). HAUSWALD, Markus
[DE/DE]; Hammersteiner Allee 32, 42329 Wuppertal

(DE). SCHMIDT, Delf [DE/DE]; Am Eckbusch 55 b,
42113 Wuppertal (DE). ZOCHE, Martin [DE/DE];
Rebenstr. 5, 78224 Singen (DE). APELER, Heiner
[DE/DE]; Neuer Triebel 71, 42111 Wuppertal (DE).
JONGHAUS, Wilhelm [DE/DE]; Am Eckbusch 55,
42113 Wuppertal (DE). REINEMER, Peter [DE/JP];
5-31-401 Rokkodai-cho, Nada-ku, Kobe, Hyogo 657-0013
(JP).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: BENZOFURAN DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: BENZOFURAN-DERIVATE

(57) Abstract: The invention relates to substituted benzofuran derivatives, a method for the production thereof and the use of the same as pharmaceuticals for treating Alzheimer's disease, cardiovascular diseases and diabetes. The effectiveness of the compounds is associated with decreasing serum cholesterol. Said derivatives correspond to formula (I) wherein Z represents O, S, SO, SO₂, CH₂, CHF, CF₂ or NR⁸; R⁸ represents hydrogen or (C₁-C₄) alkyl; R⁵ and the two carbon atoms of the phenyl ring form a saturated or unsaturated furan ring which is optionally identically or differently substituted once or twice; R⁷ represents hydrogen or a cation or a group, preferably such as alkyl or acetyl, which can be split under physiological conditions during the formation of an OH function.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung behandelt substituierte Benzofuranderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Alzheimer, Herz-/Kreislauf Erkrankungen bzw. Diabetes. Die Wirksamkeit der Verbindungen ist assoziiert mit einer Serumcholesterin absenkenden Wirkung. Formel (I), in welcher Z für O, S, SO, SO₂, CH₂, CHF, CF₂ oder für NR⁸ steht, worin R⁸ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, R⁵ zusammen mit den beiden Kohlenstoffatomen des Phenylrings einen gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituierten, gesättigten oder ungesättigten Furanring bildet, R⁷ für Wasserstoff oder für Kation oder eine Gruppe steht, die unter physiologischen Bedingungen unter Bildung einer OH-Funktion abgespalten werden kann, wie vorzugsweise Alkyl oder Acetyl.

WO 02/079181 A1



GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Benzofuran-Derivate

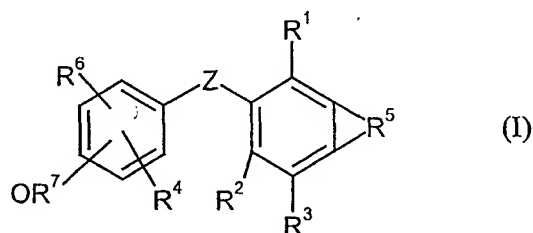
Die Erfindung betrifft neue Benzofuranderivate, Verfahren zur ihrer Herstellung sowie ihre Verwendungen in Arzneimitteln.

5

Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen mit pharmazeutischen Wirkungen.

Es wurde nun gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

10



in welcher

Z für O, S, SO, SO₂, CH₂, CHF, CF₂ oder für NR⁸ steht, worin R⁸ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

15

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, Vinyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen,

R³ für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C₁-C₆)-Alkyl oder CF₃ steht,

20

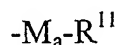
R⁴ für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Cyano, Nitro, (C₁-C₄)-Alkyl oder den Rest der Formel NR⁹R¹⁰ steht, wobei R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino, (C₁-C₅)-

25

Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

R⁵ zusammen mit den beiden Kohlenstoffatomen des Phenylrings einen gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituierten, gesättigten oder ungesättigten Furanring bildet,

R⁶ für Wasserstoff, Cyano, Halogen oder für eine Gruppe der Formel



steht, worin

M für eine Carbonylgruppe, eine Sulfonylgruppe oder eine Methylen-
gruppe steht,

a für die Zahl 0 oder 1 steht, oder im Fall das M für eine Methylen-
gruppe steht für eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 steht,

und

R¹¹ für Wasserstoff, OR¹⁵, NR¹⁶R¹⁷, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Arylmethyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino, NR¹⁸R¹⁹, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, gegebenenfalls durch R²⁰ substituiertes (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, welches seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Nitro oder Cyano substituiert ist, -O-C(O)-R²¹, -C(O)-OR²², -C(O)-NR²³R²⁴, -SO₂-

$\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{27}$ und $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{28}$ substituiert sind, wobei R^{15} bis R^{28} die für R^9 bzw. R^{10} angegebenen Bedeutungen haben und unabhängig voneinander mit diesem Substituenten gleich oder verschieden sind,

- 5 R^7 für Wasserstoff oder für Kation oder eine Gruppe steht, die unter physiologischen Bedingungen unter Bildung einer OH-Funktion abgespalten werden kann, wie vorzugsweise Alkyl oder Acetyl,

10 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze,

eine pharmakologische Wirkung zeigen und als Arzneimittel oder zur Herstellung von Arzneimittel-Formulierungen verwendet werden können.

- 15 Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen 5- bis 10-gliedrigen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, d.h. ein Heterocyclus, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann und der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft
- 20 ist. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, 1,2-Dihydropyridinyl, 1,4-Dihydropyridinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Azepinyl, 1,4-Diazepinyl, Furanyl, Pyrrolyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinonyl, Pyridazinonyl.

- 25 Bevorzugt sind aus dieser Liste: Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinonyl, Pyridazinonyl und Thienyl.

- 30 Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit vorzugsweise 1 bis 15, 1 bis 12, 1 bis 10, 1 bis 8, 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest

mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-, i-, s- oder t-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

5 Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

Cycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Cycloalkylgruppe mit vorzugsweise 3 bis 8, 3 bis 7 bzw. 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

10

Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, t-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

15

Alkoxycarbonyl steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und t-Butoxycarbonyl.

20

Alkanoyloxy steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6, 1 bis 5 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und in der 1-Position über ein weiteres Sauerstoffatom verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkanoyloxy-Rest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Acetoxy, Propionoxy, n-Butyroxy, i-Butyroxy, Pivaloyloxy und n-Hexanoyloxy.

25

30

Monoalkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der vorzugsweise 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Monoalkylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, n-Pentylamino und n-Hexylamino.

Dialkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die vorzugsweise jeweils 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweisen. Bevorzugt sind geradkettige oder verzweigte Dialkylamino-Reste mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-t-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino.

Monoacylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkanoylsubstituenten, der vorzugsweise 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Monoacylamino-Rest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Formamido, Acetamido, Propionamido, n-Butyramido und Pivaloylamido.

Alkoxy-carbonylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-carbonylsubstituenten, der vorzugsweise im Alkoxyrest 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Alkoxy-carbonylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy-carbonylamino, Ethoxy-carbonylamino, n-Propoxy-carbonylamino und t-Butoxy-carbonylamino.

Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Fluor, Chlor oder Brom.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Weiterhin können bestimmte Verbindungen in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoessäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Basen sein, wie beispielsweise Metall- oder Ammoniumsalze. Bevorzugte Beispiele sind Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Magnesium- oder Calciumsalze), sowie Ammoniumsalze, die abge-

leitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin, Methylpiperidin, Arginin, Lysin,
5 Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Solvate, insbesondere in Form ihrer Hydrate vorliegen.

10 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

Z für O, S oder CH₂ steht,

15

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, Vinyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkyl stehen,

R³ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl oder CF₃ steht,

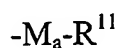
20

R⁴ für Wasserstoff, Halogen oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R⁵ zusammen mit den beiden Kohlenstoffatomen des Phenylrings einen gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituierten, gesättigten oder ungesättigten Furanring bildet,

25

R⁶ für Wasserstoff, Cyano, Halogen oder eine Gruppe der Formel



30

steht, worin

M für eine Carbonylgruppe, eine Sulfonylgruppe oder eine Methylen-
gruppe steht,

5 a für die Zahl 0 oder 1 steht,

und

10 R¹¹ für Wasserstoff, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, NR¹⁶R¹⁷, (C₁-C₁₀)-Alkyl,
(C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, Naphthyl, Phenyl, Benzyl,
Pyridyl, Pyridazinyl oder Pyridazinonyl steht, wobei die vorgenannten
Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder ver-
schiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen,
Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, NR¹⁸R¹⁹, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-
15 Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Phenyl, welches seiner-
seits gegebenenfalls durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy,
Trifluormethyl, Nitro oder Cyano substituiert ist, -O-C(O)-R²¹,
-C(O)-OR²², -C(O)-NR²³R²⁴, -SO₂-NR²⁵R²⁶, -NH-C(O)-R²⁷ und -
NH-C(O)-OR²⁸ substituiert sind, wobei

20 R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷ und R²⁸ gleich oder
verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl,
(C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden,
25 durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy,
(C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino, (C₁-
C₅)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls
durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert
sind,

30

R⁷ für Wasserstoff steht,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

5 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

Z für O oder CH₂ steht,

10

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, n-, i- oder s-Propyl, n-, i-, s- oder t-Butyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, Vinyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkyl stehen,

15 R³ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R⁴ für Methyl, Fluor, Chlor oder insbesondere für Wasserstoff steht,

20 R⁵ zusammen mit den beiden Kohlenstoffatomen des Phenylrings einen gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituierten, gesättigten oder ungesättigten Furanring bildet,

R⁶ für Wasserstoff, Cyano, Halogen oder eine Gruppe der Formel

25 $-M_a-R^{11}$

steht, worin

M für eine Carbonylgruppe oder eine Methylengruppe steht,

30

a für die Zahl 0 oder 1 steht,

und

5 R^{11} für Wasserstoff, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, NR¹⁸R¹⁹,
-CH(OH)-R²⁹, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Pyridyl, Pyrid-
azinyl oder Pyridazinonyl steht, wobei die vorgenannten Reste
gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Sub-
stituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy,
Cyano, Nitro, Amino, NR¹⁸R¹⁹, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-
10 C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, -O-C(O)-R²¹, -C(O)-OR²²,
-C(O)-NR²³R²⁴, -SO₂-NR²⁵R²⁶, -NH-C(O)-R²⁷ und -NH-C(O)-OR²⁸
substituiert sind, wobei

15 R^{18} , R^{19} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} und R^{29} gleich oder
verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl,
(C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits
gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden,
durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-
Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl-
20 amino, (C₁-C₅)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder gegebe-
nenfalls durch Fluor, Chlor oder Hydroxy substituiertes Phenyl
substituiert sind,

25 R^7 für Wasserstoff steht,
sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der
Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

5 Z für O steht,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Brom, Chlor, CF₃ oder Methyl stehen, mit der Maßgabe, dass mindestens ein Substituent nicht Wasserstoff ist,

10

R³ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R⁴ für Wasserstoff steht,

15 R⁵ zusammen mit den beiden Kohlenstoffatomen des Phenylrings einen gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituierten, gesättigten oder ungesättigten Furanring bildet,

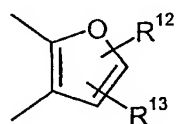
20 R⁶ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n-, i-, s- oder t-Butyl, oder für eine Carbonylgruppe oder eine Gruppe –CH(OH) steht, die durch gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Methyl, Methoxy, Carboxyl oder Methoxycarbonyl substituiertes Phenyl substituiert ist,

25 R⁷ für Wasserstoff steht,

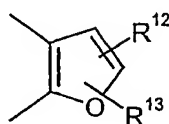
sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

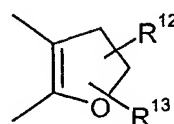
R^5 zusammen mit den beiden Kohlenstoffatomen des Phenylrings eine Gruppe (Ib), (Ic) oder (Id)



(Ib)



(Ic)

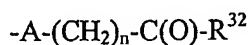


(Id)

bildet, worin

R^{12} und R^{13} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C_1-C_6) Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Halogen, für eine Gruppe der Formel $-NR^{30}R^{31}$ stehen, worin R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C_1-C_6) Alkyl oder (C_3-C_8) Cycloalkyl stehen, die gegebenenfalls durch Amino oder (C_1-C_6) Alkoxy substituiert sind, oder

für eine Gruppe der Formel



steht, worin

A für eine Bindung, O, S, C(O) für eine gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy und/oder Amino substituierte geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder für NR^{33} steht, worin R^{33} für Wasserstoff, (C_1-C_6) Alkyl oder (C_3-C_8) Cycloalkyl

steht, welche gegebenenfalls durch Amino oder (C₁-C₆)Alkoxy substituiert sind,

n für eine Zahl von 0 bis 3 steht

5

R³² für Hydroxy, Halogen, (C₁-C₆)Alkyl, für eine Gruppe -NR³⁰R³¹ oder für eine Gruppe -OR³⁴ steht, worin R³⁰, R³¹ und R³⁴ die oben angegebene Bedeutung von R³⁰ und R³¹ haben und mit diesen gleich oder verschieden sein können.

10

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) in denen

R⁵ zusammen mit den beiden Kohlenstoffatomen des Phenylrings eine Gruppe (Ib), (Ic) oder (Id)

15

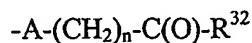
bildet, in denen

20

R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, oder für eine Gruppe der Formel -NR³⁰R³¹ stehen, worin R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C₁-C₄)Alkyl oder (C₃-C₇)Cycloalkyl stehen, die gegebenenfalls durch Amino oder (C₁-C₄)Alkoxy substituiert sind, oder

25

R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und für eine Gruppe der Formel



stehen, worin

30

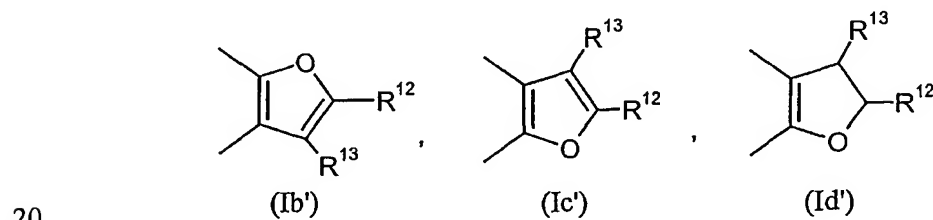
5 A für eine Bindung oder O, S, NR^{33} oder insbesondere für eine gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy und/oder Amino substituierte, geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder für $\text{C}(\text{O})$ steht, worin R^{33} für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

n für eine Zahl von 0 oder 1 steht

10 R^{32} für Hydroxy, Halogen, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkyl}$, für eine Gruppe $-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ oder für eine Gruppe $-\text{OR}^{34}$ steht, worin R^{30} , R^{31} und R^{34} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkyl}$ oder $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{Cycloalkyl}$ stehen, die gegebenenfalls durch Amino oder $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkoxy}$ substituiert sind.

15 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) in denen

R^5 zusammen mit den beiden Kohlenstoffatomen des Phenylrings eine Gruppe (Ib') , (Ic') oder (Id')



bildet, in denen

25 R^{12} für Methyl, Ethyl, n-, i- oder s-Propyl, n-, i-, s- oder t-Butyl oder für die Gruppe der Formel



steht, worin

5 A für eine gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy
oder Amino substituierte oder insbesondere unsubstituierte
Methylengruppe steht,

10 R³² für Hydroxy, Chlor, Methyl, Ethyl, n-, i- oder s-Propyl, n-, i-,
s- oder t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, n-, i- oder s-Propoxy, n-, i-,
s- oder t-Butoxy, (C₁-C₄)Alkyl, für eine Gruppe -NR³⁰R³¹ oder
für eine Gruppe -OR³⁴ steht, worin R³⁰, R³¹ und R³⁴ gleich
oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C₁-C₄)Alkyl oder
(C₃-C₇)Cycloalkyl stehen, die gegebenenfalls durch Amino
oder (C₁-C₄)Alkoxy substituiert sind und

15 R¹³ die oben angegebene Bedeutung von R¹² hat und mit dieser
gleich oder verschieden sein kann oder insbesondere für
Wasserstoff steht.

20 Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen angegebenen Reste-
definitionen gelten sowohl für die Endprodukte der Formel (I) als auch entsprechend
für die jeweils zur Herstellung benötigten Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte.

25 Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten
im einzelnen angegebenen Restedefinitionen werden unabhängig von den jeweilig
angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Restedefinitionen ande-
rer Kombinationen ersetzt.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher Z für Sauerstoff
steht.

- 16 -

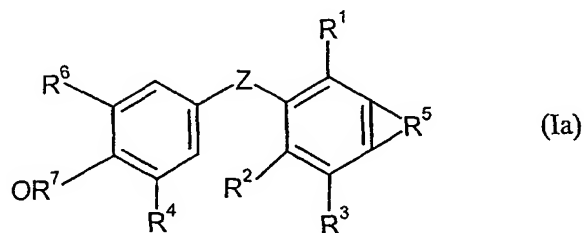
Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R^3 für Wasserstoff oder Methyl steht.

5 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R^4 für Wasserstoff steht.

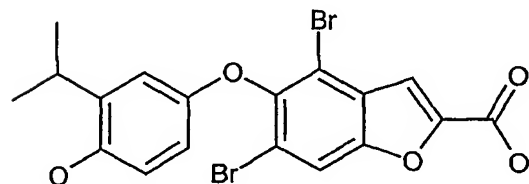
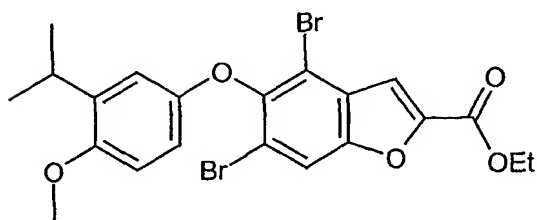
Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R^1 und R^2 beide für Chlor, Trifluormethyl, Ethyl, Cyclopropyl und insbesondere für Methyl oder Brom stehen.

10

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (Ia)

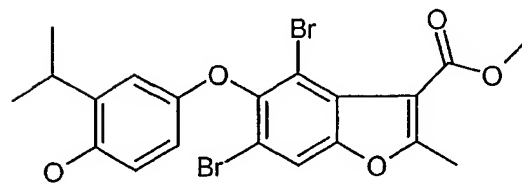
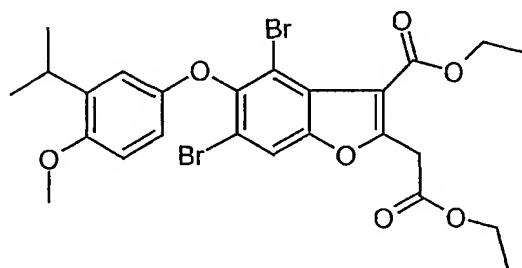
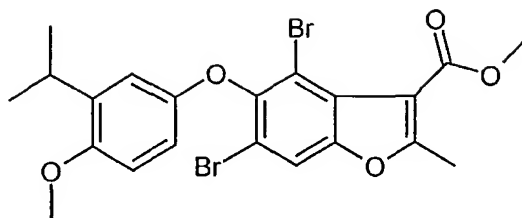


15 Beispielhaft und vorzugsweise seien die nachfolgenden Einzelverbindungen genannt:

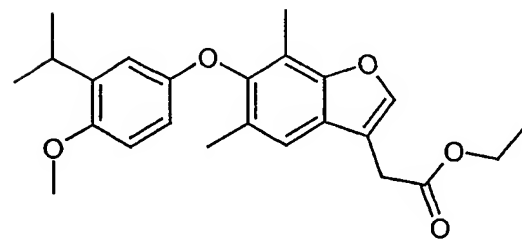
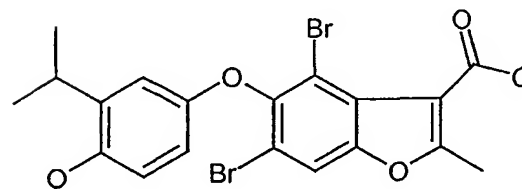


20

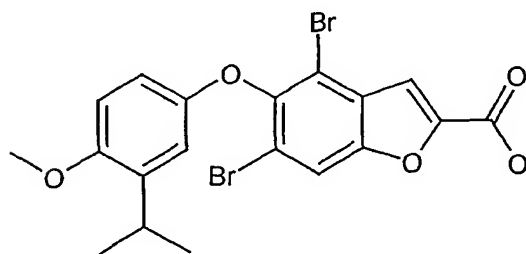
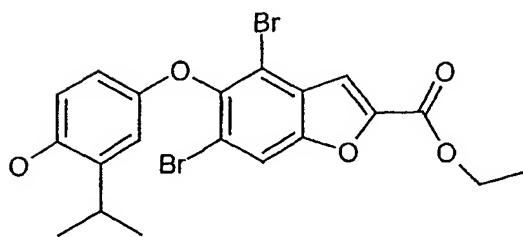
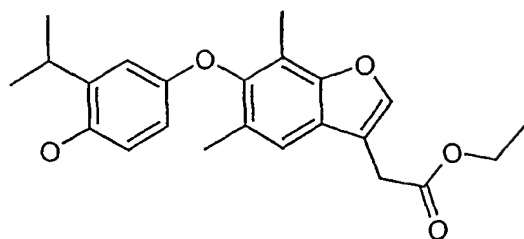
- 17 -



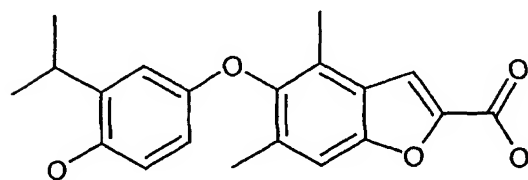
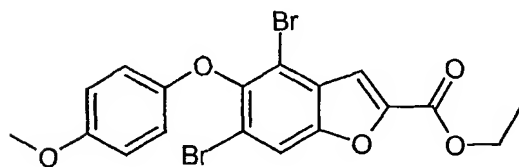
5



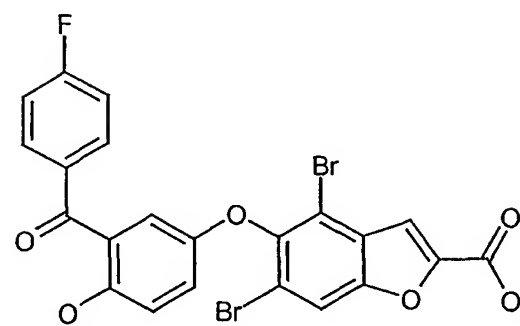
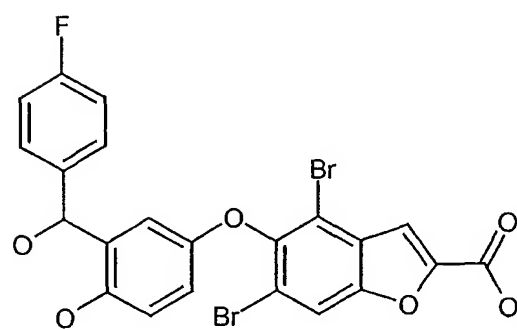
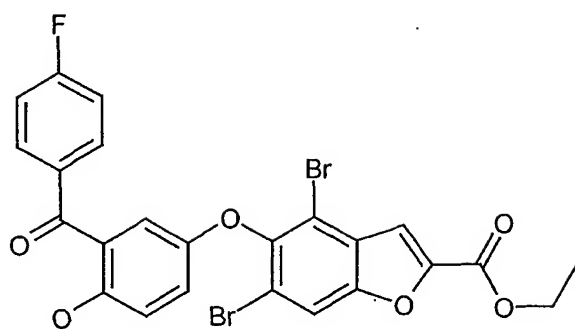
10



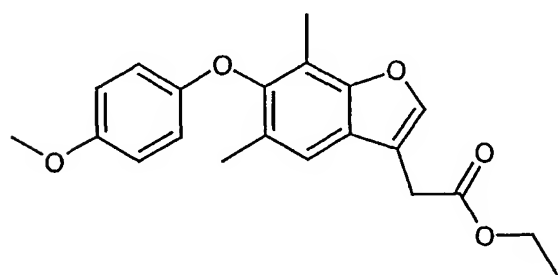
5



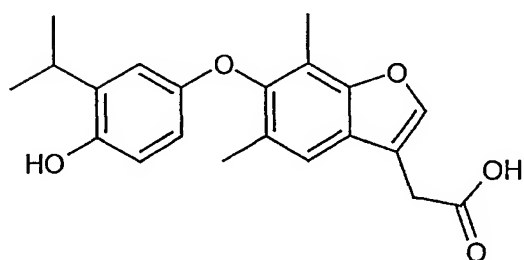
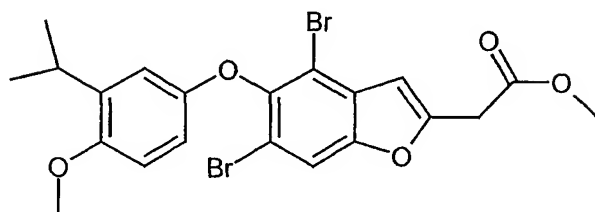
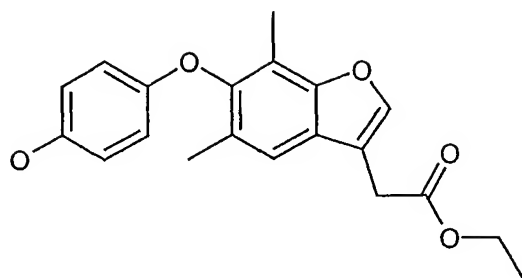
10



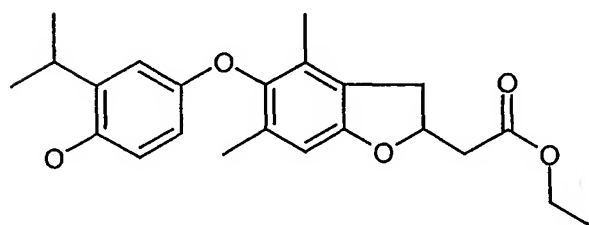
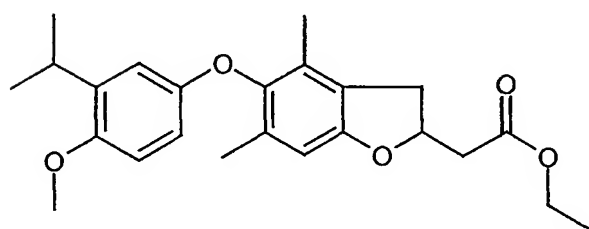
5



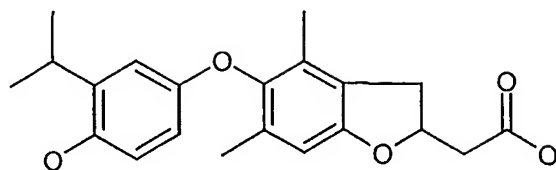
- 20 -



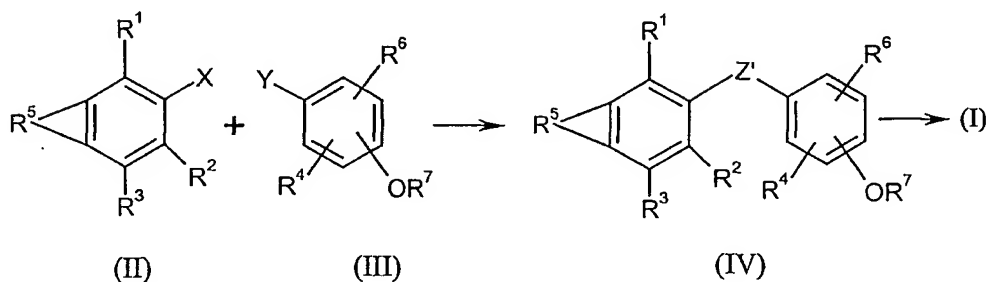
5



10



Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können hergestellt werden, indem man reaktive Benzofuran-Derivate der allgemeinen Formel (II) mit
 5 reaktiven Phenylderivaten der allgemeinen Formel (III)



10 wobei die Substituenten R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die oben angegebenen Bedeutungen haben, und

X und Y jeweils Gruppen entgegengesetzter Reaktivität darstellen, wobei z.B. X ein elektrophiler Rest sein kann, der mit einem nucleophilen Y-Substituenten
 15 reagiert und vice versa,

Z' die für Z angegebene Bedeutung hat oder für $>CH-OH$ oder $>C=O$ steht,

20 gegebenenfalls in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln und Katalysatoren und gegebenenfalls unter Isolierung der Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (IV) oder direkt zu Verbindungen der Formel (I) umgesetzt.

Als Katalysatoren seien beispielhaft Kupplungskatalysatoren wie Pd-, Rh- und/oder Cu-Verbindungen genannt.

Beispielhaft für die reaktiven Gruppen X bzw. Y seien genannt: Halogen, Hydroxy,
5 CH₂Br, Mercapto, Amino, CHO, Li, Magnesium-, Zinn- oder Borderivate.

Die erfindungsgemäß einsetzbaren Benzofuranderivate der allgemeinen Formel (II) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden [vergleiche z.B. Ozaki et al., Heterocycles 51, 727-731 (1999); Harvey et al., J. Chem. Soc., 473
10 (1959); Quadbeck et al., Hoppe-Seyler's Z. Physiolog. Chem. 297, 229 (1954); Chen et al., J. Org. Chem. 59, 3738 (1994); Synthesis, 480 (1988); J. prakt. Chem. 340, 608 (1998), Kuhn; Staab et al; Chem. Ber.; 87; 1956; 266, 270; Grinev; Jotova; Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.); 11; 1975; 401].

15 Die Phenyl-Derivate der allgemeinen Formel (III) sind ebenfalls bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden [vergleiche z.B. van de Bunt, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 48, 131 (1929); Valkanas, J. Chem. Soc., 5554 (1963)].

Die Umsetzung der Ausgangsverbindungen (II) mit (III) verläuft im allgemeinen bei
20 Normaldruck. Sie kann aber auch unter erhöhtem oder reduziertem Druck durchgeführt werden.

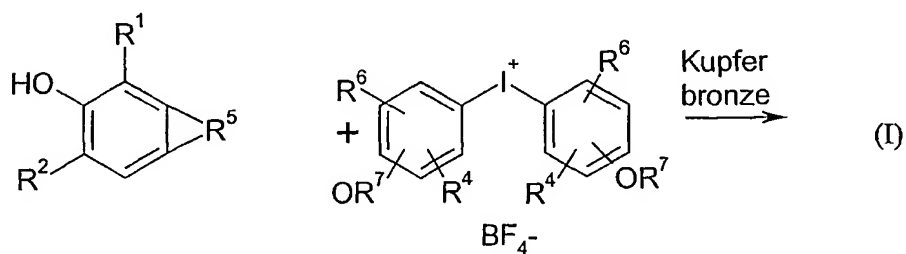
Die Reaktion kann in einem Temperaturbereich von -100°C bis 200°C, vorzugsweise zwischen -78°C und 150°C in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln durchgeführt werden. Als inerte Lösungsmittel seien vorzugsweise genannt: Dimethylsulfoxid
25 (DMSO), Dimethylformamid (DMF), Tetrahydrofuran (THF), Diethylether, Dichlorethan, Dichlormethan etc.

Je nach spezifischem Substituentenmuster können bei der Umsetzung von (II) und
30 (III) auch Zwischenprodukte der Formel (IV) entstehen, in denen z.B. der Substituent R^{3'} für eine Nitro-, Aldehyd-, Cyano-, Carboxyl- oder Alkoxycarbonyl-Gruppe steht

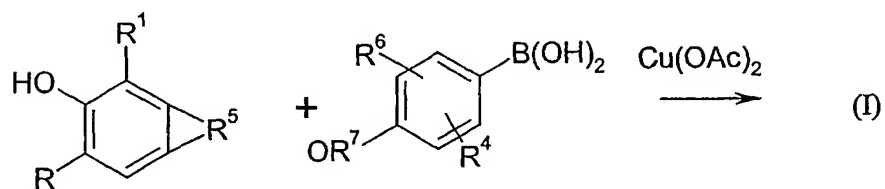
oder Z' für eine CHOH- oder C(O)-Gruppe steht, die dann mit oder ohne Isolierung dieser Zwischenstufen nach üblichen Methoden zu Verbindungen der Formel (I) weiter umgesetzt werden.

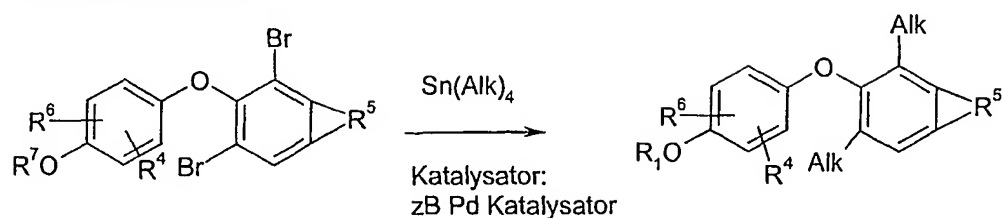
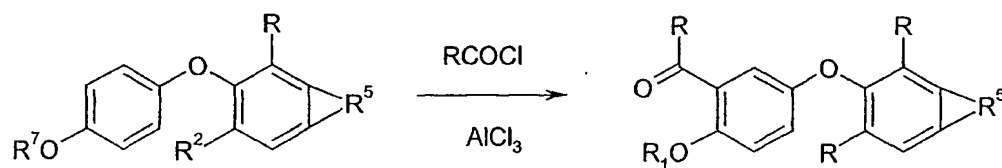
- 5 Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

Verfahrensvariante (A)



Verfahrensvariante (B)



Verfahrensvariante (C)Verfahrensvariante (D)

Je nach Bedeutung der Substituenten R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 kann es sinnvoll oder erforderlich sein, diese auf einzelnen Verfahrensstufen im angegebenen Bedeutungsumfang zu variieren.

Unter Schutzgruppen (Protective Groups; PG) werden in der vorliegenden Anmeldung solche Gruppen in Ausgangs-, Zwischen- und/oder Endprodukten verstanden, die anwesende funktionelle Gruppen wie z.B. Carboxyl-, Amino-, Mercapto- oder Hydroxygruppen schützen und die in der präparativen organischen Chemie üblich sind. Die so geschützten Gruppen können dann in einfacher Weise unter bekannten Bedingungen in freie funktionelle Gruppen umgewandelt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zeigen ein überraschendes und wertvolles pharmakologisches Wirkungsspektrum und lassen sich daher als vielseitige Medikamente einsetzen. Insbesondere lassen sie sich bei allen Indikationen einsetzen, die mit natürlichen Schilddrüsenhormonen behandelt werden können, wie beispielhaft und vorzugsweise Depression, Kropf oder Schilddrüsenkrebs. Bevorzugt lassen sich mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) Arteriosklerose, Hypercholesterolemie und Dyslipidämie behandeln. Darüber hinaus lassen sich auch

Fettsucht und Fettleibigkeit (Obesity) und Herzinsuffizienz behandeln und eine postprandiale Senkung der Triglyceride erreichen.

5 Die Verbindungen eignen sich auch zur Behandlung bestimmter Atemwegserkrankungen und zwar insbesondere von Lungenemphysem und zur medikamentösen Förderung der Lungenreifung.

10 Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit.

Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung von Osteoporose, Herzrhythmusstörungen, Hypothyroidismen und Hauterkrankungen.

15 Außerdem lassen sich die Verbindungen auch zu Förderung und Regeneration des Haarwachstums und zur Behandlung von Diabetes einsetzen.

20 Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe eröffnen eine weitere Behandlungsalternative und stellen eine Bereicherung der Pharmazie dar. Im Vergleich zu den bekannten und bisher eingesetzten Schilddrüsenhormonpräparaten zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen ein verbessertes Wirkungsspektrum. Sie zeichnen sich vorzugsweise durch große Spezifität, gute Verträglichkeit und geringere Nebenwirkungen insbesondere im Herz-Kreislauf-Bereich aus.

25 Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen lässt sich z.B. in-vitro durch den im folgenden beschriebenen T3-Promoter-Assay-Zelltest prüfen:

30 Der Test wird mit einer stabil transfizierten, humanen HepG2-Hepatocarcinomzelle durchgeführt, die ein Luciferase-Gen unter der Kontrolle eines Thyroidhormon-regulierten Promoters exprimiert. Der zur Transfektion verwendete Vektor trägt vor dem Luciferase-Gen einen minimalen Thymidin-Kinase-Promoter mit einem

Thyroidhormon - responsiven Element (TRE), das aus zwei invertierten Palindromen von je 12 Bp und einem 8 Bp-Spacer besteht.

5 Zum Test werden die Zellkulturen in 96 well-Platten ausgesät in Eagle's Minimal Essential Medium mit folgenden Zusätzen: Glutamin, Tricine [N-(Tris-(hydroxymethyl)-methyl)-glycin], Natriumpyruvat, nicht-essentielle Aminosäuren (L-Ala, L-Asn, L-Asp, L-Pro, L-Ser, L-Glu, Gly), Insulin, Selen und Transferrin. Bei 37°C und 10 % CO₂-Atmosphäre werden die Kulturen 48 Stunden angezüchtet. Dann werden
10 serielle Verdünnungen von Testsubstanz oder Referenzverbindung (T3, T4) und Kostimulator Retinolsäure zu den Testkulturen gegeben und diese für weitere 48 oder 72 Stunden wie zuvor inkubiert. Jede Substanzkonzentration wird in vier Replikaten getestet. Zur Bestimmung der durch T3 oder andere Substanzen induzierten Luciferase werden die Zellen anschließend durch Zugabe eines Triton- und Luciferin-haltigen Puffers (Fa. Promega) lysiert und sofort luminometrisch gemessen.

15 Auch in dem im Folgenden beschriebenen in vivo-Test zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen überraschend vorteilhafte Eigenschaften:

20 Testbeschreibung zur Auffindung von pharmakologisch wirksamen Substanzen, die das Serumcholesterin bei Mäusen senken:

Die Substanzen, die auf ihre serumcholesterinsenkende Wirkung in vivo untersucht werden sollen, werden männlichen Mäusen mit einem Körpergewicht zwischen 25 und 35 g oral verabreicht. Die Tiere werden einen Tag vor Versuchsbeginn in Gruppen mit gleicher Tierzahl, in der Regel n = 7-10, eingeteilt. Während des gesamten
25 Versuches steht den Tieren Trinkwasser und Futter ad libitum zur Verfügung. Die Substanzen werden einmal täglich 7 Tage lang oral verabreicht. Zu diesem Zwecke werden die Testsubstanzen in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Ethanol + Kochsalzlösung (0,9 %) im Verhältnis 1 + 1 + 8 oder in einer Lösung aus Solutol HS 15 +
30 Kochsalzlösung (0,9 %) im Verhältnis 2 + 8 gelöst. Die Applikation der gelösten Substanzen erfolgt in einem Volumen von 10 ml/kg Körpergewicht mit einer

Schlundsonde. Als Kontrollgruppe dienen Tiere, die genauso behandelt werden, aber nur das Lösungsmittel (10 ml/kg Körpergewicht) ohne Testsubstanz erhalten.

5 Vor der ersten Substanzapplikation wird jeder Maus zur Bestimmung des Serumcholesterins Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen (Vorwert). Anschließend wird den Tieren mit einer Schlundsonde die Testsubstanz zum ersten Mal verabreicht. 24 Stunden nach der letzten Substanzapplikation, (am 8. Tag nach Behandlungsbeginn), wird jedem Tier zur Bestimmung des Serumcholesterins erneut Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen. Die Blutproben werden zentrifugiert und nach Gewinnung des Serums wird das Cholesterin
10 photometrisch mit einem EPOS Analyzer 5050 (Eppendorf-Gerätebau, Netheler & Hinz GmbH, Hamburg) bestimmt. Die Bestimmung erfolgt mit einem handelsüblichen Enzymtest (Boehringer Mannheim, Mannheim).

15 Die Wirkung der Testsubstanzen auf die Serumcholesterin-Konzentration wird durch Subtraktion des Cholesterinwertes der 1. Blutentnahme (Vorwert) von dem Cholesterinwert der 2. Blutentnahme (nach Behandlung) bestimmt. Es werden die Differenzen aller Cholesterinwerte einer Gruppe gemittelt und mit dem Mittelwert der Differenzen der Kontrollgruppe verglichen.

20 Die statistische Auswertung erfolgt mit Student's t-Test nach vorheriger Überprüfung der Varianten auf Homogenität.

Substanzen, die das Serumcholesterin der behandelten Tiere, verglichen mit dem der
25 Kontrollgruppe, statistisch signifikant ($p < 0,05$) um mindestens 10 % erniedrigen, werden als pharmakologisch wirksam angesehen.

Am Versuchsende werden die Tiere gewogen und nach der Blutentnahme getötet. Zur Überprüfung auf potentielle cardiovaskuläre Nebenwirkungen unter Substanz-
30 einfluss werden die Herzen entnommen und gewogen. Ein Effekt auf das Herz-Kreislaufsystem kann durch eine signifikante Zunahme des Herzgewichtes festgestellt

werden. Als weiterer Parameter für die Substanzwirkung kann eine Körpergewichtsänderung herangezogen werden.

5 In analoger Weise können z.B. NMRI-Mäuse, ob,ob-Mäuse, Wistar-Ratten oder fa,fa-Zuckerratten als Versuchstiere für diesen Test Verwendung finden.

Ein weiterer in vivo-Test, in dem die erfindungsgemäßen Verbindungen überraschend vorteilhafte Eigenschaften zeigen, ist das Tiermodell der Cholesterin-
gefütterten Ratte [A. Taylor et al., Molecular Pharmacology 52, 542-547 (1997); Z.
10 Stephan et al., Atherosclerosis 126, 53-63 (1996)].

Weiterhin kann die cholesterinsenkende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen auch an normocholesterolämischen Hunden durch orale Gabe der Test-
substanzen für 5-7 Tage überprüft werden.

15 Zur weiteren Untersuchung potentieller cardiovasculärer Nebenwirkungen unter Substanzeinfluss kann unter anderem die Bestimmung der Expression der mRNA des "HCN2"-Ionenkanals ("hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel") in Maus- oder Ratten-Herzen herangezogen werden [vgl. auch: Trost et al.,
20 Endocrinology 141 (9), 3057-3064 (2000); Gloss et al., Endocrinology 142 (2), 544-550 (2001); Pachuki et al., Circulation Research 85, 498-503 (1999)]:

HCN2-Assay:

25 Die Quantifizierung der mRNA des "hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated"-Kationenkanals (HCN2) in Ratten-Herzen erfolgte mittels Echtzeit-PCR (TaqMan-PCR; Heid et al., Genome Res. 6 (10), 986-994). Hierzu wurde nach Präparation der Herzen die Gesamt-RNA mittels RNeasy-Säulen (Fa. Qiagen) isoliert, mit DNase verdaut und anschließend in cDNA umgeschrieben
30 (SUPERScript-II RT cDNA synthesis kit, Fa. Gibco). Die HCN2-mRNA-Bestimmung erfolgte auf einem ABI Prism 7700 Gerät (Fa. Applied Biosystems).

Die Sequenz des "forward"- und "reverse"-Primers lautete: 5'-GGGAATCGACTCCGAGGTC-3' bzw. 5'-GATCTTGGTGAAACGCACGA-3', die der fluoreszierenden Probe 5'-6FAM-ACAAGACGGCCCGTGCCTACTACGC-TAMRA-3. Während der Polymerasekettenreaktion wird durch die 5'-
5 Exonukleaseaktivität der Taq-Polymerase der Fluoreszenzfarbstoff FAM abgespalten und dadurch das vorher gequenchte Fluoreszenzsignal erhalten. Als sog. "threshold cycle" (Ct-Wert) wurde die Zyklenzahl aufgezeichnet, bei dem die Fluoreszenzintensität 10 Standardabweichungen über der Hintergrund-Fluoreszenz lag. Die hierdurch berechnete relative Expression der HCN2-mRNA wurde anschließend auf
10 die Expression des ribosomalen Proteins L32 normiert.

Auf analoge Weise kann dieser Assay auch mit Mäuse-Herzen durchgeführt werden. Die Sequenz des "forward"- und "reverse"-Primers lautete in diesem Falle 5'-CGAGGTGCTGGAGGAATACC-3' bzw. 5'-CTAGCCGGTCAATAGCCACAG-
15 3', die der fluoreszierenden Probe 5'-6F

Für die Applikation der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht, d.h. also oral, parenteral, inhalativ, nasal, sublingual, buccal, rektal oder äußerlich wie z.B. transdermal, insbesondere bevorzugt
20 oral oder parenteral. Bei der parenteralen Applikation sind insbesondere intravenöse, intramuskuläre, subkutane Applikation zu nennen, z.B. als subkutanen Depot. Ganz besonders bevorzugt ist die orale Applikation.

Hierbei können die Wirkstoffe allein oder in Form von Zubereitungen verabreicht werden. Für die orale Applikation eignen sich als Zubereitungen u.a. Tabletten, Kapseln, Pellets, Dragees, Pillen, Granulate, feste und flüssige Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen. Hierbei muss der Wirkstoff in einer solchen Menge vorliegen, dass eine therapeutische Wirkung erzielt wird. Im allgemeinen kann der Wirkstoff in einer Konzentration von 0,1 bis 100 Gew.-%, insbesondere 0,5
25 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-%, vorliegen. Insbesondere sollte die Konzentration des Wirkstoffs 0,5 bis 90 Gew.-% betragen, d.h. der Wirkstoff sollte
30

in Mengen vorliegen, die ausreichend sind, den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

5 Zu diesem Zweck können die Wirkstoffe in an sich bekannter Weise in die üblichen Zubereitungen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe, Hilfsstoffe, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.

10 Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel wie z.B. Paraffine, pflanzliche Öle (z.B. Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethanol, Glycerin), Glykole (z.B. Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe wie natürliche oder synthetische Gesteinsmehle (z.B. Talkum oder Silikate), Zucker (z.B. Milchzucker), Emulgiermittel, Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumsulfat).

15 Im Falle der oralen Applikation können Tabletten selbstverständlich auch Zusätze wie Natriumcitrat zusammen mit Zuschlagstoffen wie Stärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Wässrige Zubereitungen für die orale Applikation können weiterhin mit Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

20 Bei oraler Applikation werden vorzugsweise Dosierungen von 0,001 bis 5 mg/kg, vorzugsweise 0,001 bis 3 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden appliziert.

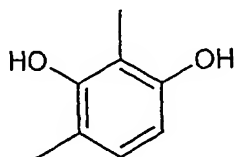
25 Die neuen Wirkstoffe können alleine und bei Bedarf auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen vorzugsweise aus der Gruppe CETP-Inhibitoren, Antidiabetika, Antioxidantien, Cytostatika, Calciumantagonisten, Blutdrucksenkende Mittel, Thyroidhormone, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase-Genexpression, Squalensynthese-Inhibitoren, ACAT-Inhibitoren, durchblutungsfördernde Mittel, Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien,
30 Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, MTP-Inhi-

bitoren, Fibrate, Niacin, Anorektika, Lipase-Inhibitoren und PPAR-Agonisten verabreicht werden.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele sollen die Erfindung exemplarisch erläutern ohne beschränkende Wirkung auf den Schutzbereich.

Verwendete Abkürzungen:

DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
MS	Massenspektroskopie
NMP	N-Methylpyrrolidinon
NMR	Kernresonanzspektroskopie
R _f	Retentionsindex (bei DC)
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran
wässr.	wässrig
Zers.	Zersetzung

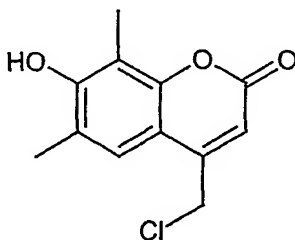
Beispiele1. 1,3-Dihydroxy-2,4-dimethylbenzol

5

1 g (6,5 mmol) 2,4-Dihydroxy-3-methylbenzaldehyd werden mit 100 mg Pd auf Aktivkohle (10 %) in 100 ml Methanol mit 1ml Eisessig 24 h bei 3 bar Wasserstoffdruck hydriert. Es werden weitere 100 mg Pd auf Aktivkohle (20 %) zugegeben und 12 h bei 3 bar Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographisch (Dichlormethan/Aceton) gereinigt. Man erhält 274 mg (30 %) 1,3-Dihydroxy-2,4-dimethylbenzol.

¹H-NMR (200MHz, d₆-DMSO, TMS): 1.96, s, 3H; 2.04, s, 3H; 6.22, d, 1H; 6.63, d, 1H; 7.95, s, 1H; 8.82, s, 1H.

15

2. 4-(Chloromethyl)-7-hydroxy-6,8-dimethyl-2H-chromen-2-on

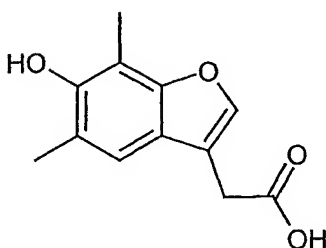
20

3,3 g (23,8 mmol) 1,3-Dihydroxy-2,4-dimethylbenzol werden in 26 ml konz. Schwefelsäure mit 4,72g (28,7 mmol) Chloracetessigsäureethylester über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf 600 ml Eiswasser gegossen, 3 mal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter NaCl

Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Man erhält 4,96 g (87 %) 4-(Chloromethyl)-7-hydroxy-6,8-dimethyl-2H-chromen-2-on.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, TMS): 2.22, s, 3H; 2.26, s, 3H; 4.95, s, 2H; 6.41, s, 1H; 7.45, s, 1H.

3. 2-(6-Hydroxy-5,7-dimethyl-1-benzofuran-3-yl)essigsäure



10

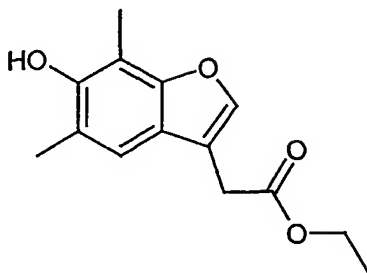
4,8 g (20,1 mmol) 4-(Chloromethyl)-7-hydroxy-6,8-dimethyl-2H-chromen-2-on werden in 11 0,2N NaOH 3h am Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wird mit HCl auf pH 3 eingestellt und 4 mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält 3,3 g (75 %) 2-(6-Hydroxy-5,7-dimethyl-1-benzofuran-3-yl)essigsäure.

15

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, TMS): 2.22, s, 3H; 2.29, s, 3H; 3.57, s, 2H; 7.08, s, 1H; 7.68, s, 1H; 9.11, s, 1H; 12, 10, s, breit, 1H.

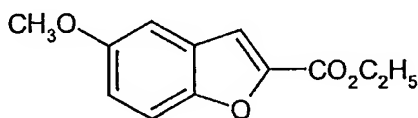
20

4. 2-(6-Hydroxy-5,7-dimethyl-1-benzofuran-3-yl)essigsäureethylester



3,1 g (14 mmol) 2-(6-Hydroxy-5,7-dimethyl-1-benzofuran-3-yl)essigsäure werden mit 1,72 ml konz Schwefelsäure in 861 ml Ethanol über Nacht am Rückfluss erhitzt. Man engt auf 50ml ein, verdünnt mit Wasser und Ethylacetat, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase mit Ethylacetat. Die vereinigten Phasen werden mit gesättigter NaCl Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Chromatographische Reinigung (Dichlormethan) liefert 2,6 g (75 %) 2-(6-Hydroxy-5,7-dimethyl-1-benzofuran-3-yl)essigsäureethylester.
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, TMS): 1.19, t, 3H; 2.22, s, 3H; 2.29, s, 3H; 3.68, s, 2H; 4.10, quart. 2H; 7.09, s, 1H; 7.70, s, 1H; 8.38, s, 1H.

5. 5-Methoxy-benzofuran-2-carbonsäureethylester



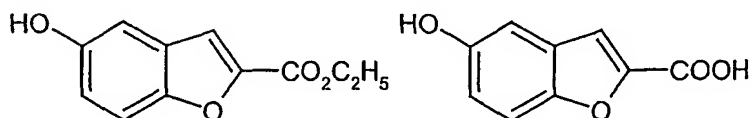
30,19 g (198,4 mmol) 2-Hydroxy-5-methoxy-benzaldehyd werden in 300 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid gelöst, mit 67,19 g (486,1 mmol) Kaliumcarbonat und 33,14 g (198,4 mmol) 2-Brom-essigsäureethylester versetzt und bei einer Innentemperatur von 80°C 3 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt und in 3 l Eiswasser gegossen. Der anfallende Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und 18 Stunden im Hochvakuum über Sicapent getrocknet; Ausbeute: 25,17 g (57 %).

R_f = 0,40 (Dichlormethan).

MS (DCI, NH₃): m/z = 238 (100 %, [M+NH₄]⁺), 221 (5 %, [M+H]⁺).

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, TMS): 1.42, t, 3H; 3.86, s, 3H; 4.45, quart, 2H; 7.08, m, 2H; 7.48, m, 2H.

6. 5-Hydroxy-benzofuran-2-carbonsäureethylester und 5-Hydroxy-benzofuran-2-carbonsäure



5

24,98 g (113,4 mmol) 5-Methoxy-benzofuran-2-carbonsäureethylester werden in 500 ml Dichlormethan gelöst, auf -78°C gekühlt und langsam mit 28,42 g (113,4 mmol) Bortribromid versetzt. Die Reaktionsmischung wird über ca. 2 Stunden auf 23°C erwärmt, 20 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt und darauf mit 2 l Dichlormethan und 2 l Pufferlösung ($\text{pH} = 7$) verrührt. Der dabei anfallende Niederschlag (Fraktion 1) wird abgesaugt, mit Wasser und Dichlormethan gewaschen und im Hochvakuum getrocknet (4,04 g). Die Lösungsphasen werden getrennt, und die organische Phase wird mit dem genannten Puffer nachextrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und im Hochvakuum vom Restlösemittel befreit (Fraktion 2, 11,82 g). Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit Essigsäureethylester extrahiert, die so erhaltenen vereinigten Esterphasen mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und im Hochvakuum vom Restlösemittel befreit (Fraktion 3, 5,84 g).

20 Fraktion 1 und 3 sind 5-Hydroxy-benzofuran-2-carbonsäure.

$R_f = 0$ (Dichlormethan : Methanol = 100:1).

MS (EI positiv): $m/z = 178$ (100 %, M^+), 161 (21 %, $[M-\text{OH}]^+$).

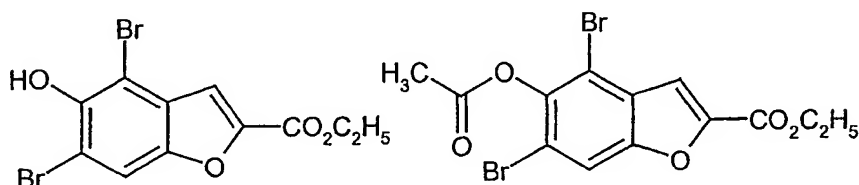
25

Fraktion 2 ist 5-Hydroxy-benzofuran-2-carbonsäureethylester.

$R_f = 0,11$ (Dichlormethan : Methanol = 100:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, TMS): 1.33, t, 3H; 4.34, quart, 3H.

7. 4,6-Dibrom-5-hydroxy-benzofuran-2-carbonsäureethylester und 5-Acetoxy-
 5 4,6-dibrom-benzofuran-2-carbonsäureethylester



13,53 g (65,6 mmol) 5-Hydroxy-benzofuran-2-carbonsäureethylester werden in
 10 200 ml Eisessig gelöst, tropfenweise mit einer Lösung von 21 g (131,4 mmol) Brom
 in 50ml Eisessig versetzt und 19 Stunden bei 50°C gerührt. Die unvollständig
 umgesetzte Reaktionsmischung wird mit 10,5 g (65,7 mmol) Brom in 25 ml Eisessig
 versetzt und weitere 21 Stunden bei 50°C gerührt. Nach Abkühlung auf Raum-
 temperatur werden ca. 24 ml einer 39 %igen Natriumbisulfitlösung zur Vernichtung
 15 des überschüssigen Broms zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird in 2,5 l Eiswasser
 eingerührt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen
 Phasen werden nacheinander mit Wasser, mit Pufferlösung vom pH = 7 und mit
 gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und
 eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wird chromatographisch gereinigt (Kieselgel
 20 60, Merck, Cyclohexan : Essigsäureethylester = 40:1 bis 10:1); es fallen Fraktion 1
 (2,13 g / 8 %) und Fraktion 2 (16,53 g / 69 %) an.

Fraktion 1 ist 5-Acetoxy-4,6-dibrom-benzofuran-2-carbonsäureethylester.

25 $R_f = 0,28$ (Cyclohexan : Essigsäureethylester = 10:1).

MS (DCI, NH_3): $m/z = 422 / 424 / 426$ (52 % / 100 % / 50 %, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$).

- 37 -

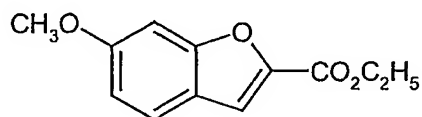
Fraktion 2 ist 4,6-Dibrom-5-hydroxy-benzofuran-2-carbonsäureethylester.

$R_f = 0,20$ (Cyclohexan : Essigsäureethylester = 10:1).

5 MS (EI positiv): $m/z = 362 / 364 / 366$ (46 % / 100 % / 45 %, M^+), 334 / 336 / 338 (23 % / 47 % / 22 %, $[M-CO]^+$), 317 / 319 / 321 (13 % / 27 % / 13 %, $[M-OC_2H_5]^+$).

8. 6-Methoxy-benzofuran-2-carbonsäureethylester

10



50,39 g (331,2 mmol) 2-Hydroxy-4-methoxy-benzaldehyd werden in 500 ml wasser-freiem N,N-Dimethylformamid gelöst, mit 112,14 g (811,4 mmol) Kaliumcarbonat
15 sowie 55,31 g (331,2 mmol) 2-Brom-essigsäureethylester versetzt und bei einer Innentemperatur von 80°C 2 Stunden gerührt. Die abgekühlte Suspension wird in 4,5 l Eiswasser eingerührt, und nach einer Nachrührzeit von 10 Minuten wird der erhaltene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum über Sicapent getrocknet; Ausbeute 22,01 g (Charge 1).

20

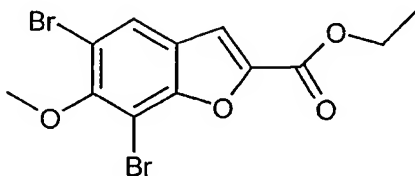
Nach dem Ansäuern der wässrigen Phase mit konzentrierter Salzsäure, Extrahieren mit Diethylether und Essigsäureethylester, Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat und Abdampfen der Lösemittel lassen sich weitere 23,64 g Rohprodukt (Charge 2) erhalten.

25

Die folgenden Untersuchungen und Synthesen wurden ausgehend von Charge 1 durchgeführt.

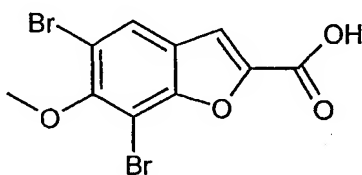
$R_f = 0,24$ (Dichlormethan).

30 MS (DCI, NH_3): $m/z = 238$ (100 %, $[M+NH_4]^+$), 221 (6 %, $[M+H]^+$).

9. 5,7-Dibromo-6-methoxy-1-benzofuran-2-carbonsäureethylester

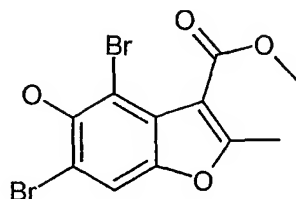
16 g (51,6 mmol) 3,5-Dibrom-2-hydroxy-4-methoxy-benzaldehyd (Biorg. Med. Chem. 1998, 6, 1153-1162) und 17,84 g (129 mmol) Kaliumcarbonat werden in DMF vorgelegt und die Mischung tropfenweise mit 8,62 g (51,6 mmol) Ethylbromacetat versetzt. Man rührt 6 Stunden bei 80°C, gießt nach dem Abkühlen auf Eiswasser und saugt den Niederschlag ab. Der Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 15,47 g (79 %) 5,7-Dibromo-6-methoxy-1-benzofuran-2-carbonsäureethylester.

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃, TMS): 1.43, t, 3H; 3.98, s, 3H; 4.46, quart, 2H; 7.50, s, 1H; 7.84, s, 1H.

10. 5,7-Dibromo-6-methoxy-1-benzofuran-2-carbonsäure

15,50 g (41 mmol) 5,7-Dibromo-6-methoxy-1-benzofuran-2-carbonsäure werden mit 79 ml 1N NaOH in 318 ml Ethanol 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und in 1N HCl und Ethylacetat gelöst. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Man erhält 9,12 g (65 %) 5,7-Dibromo-6-methoxy-1-benzofuran-2-carbonsäure.

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆, TMS): 3.83, s, 3H; 6.96, s, 1H; 7.92, s, 1H.

11. Methyl-4,6-dibromo-5-hydroxy-2-methyl-1-benzofuran-3-carboxylat

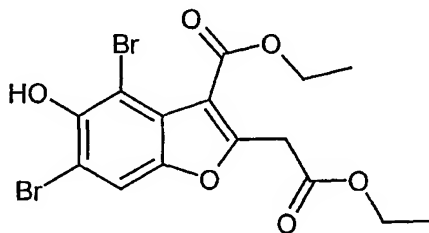
5

4,8 mmol Methyl-5-hydroxy-2-methyl-1-benzofuran-3-carboxylate werden in 13,1 mmol Eisessig gelöst und tropfenweise mit 2Äquivalenten Br₂ versetzt. Man rührt 3 Stunden bei 50°C, lässt abkühlen und gießt auf Eiswasser. Es wird 2 mal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase getrocknet und das Lösungsmittel im

10 Vakuum entfernt. Kristallisation ergibt 1,9 g (40 %) Methyl-4,6-dibromo-5-hydroxy-2-methyl-1-benzofuran-3-carboxylat

R_f(Dichlormethan)=0,67

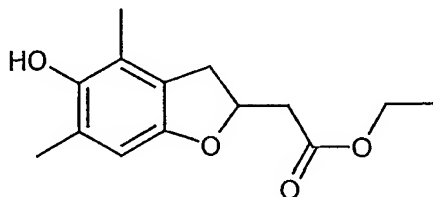
15

12. Ethyl 4,6-dibromo-2-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-5-hydroxy-1-benzofuran-3-carboxylat

20

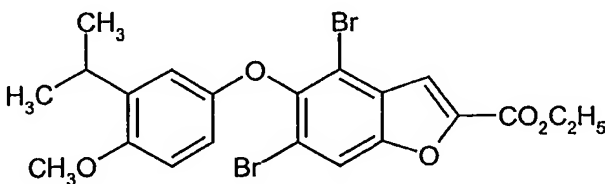
In Analogie zu Beispiel 11 erhält man ausgehend von 3 g Ethyl 2-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-5-hydroxy-1-benzofuran-3-carboxylat 1,44 g (48 %) Ethyl 4,6-dibromo-2-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-5-hydroxy-1-benzofuran-3-carboxylat.

R_f(Dichlormethan) = 0,60

13. (5-Hydroxy-4,6-dimethyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-yl)essigsäureethylester

- 5 5,2 g (5-Hydroxy-4,6-dimethyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-yl)essigsäure (J. Heterocyclic Chem., 1993, 30, 679-690) werden in 50 ml Ethanol mit 2 ml konz. Schwefelsäure 6 Stunden am Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und die organische Phase mit ges. NaCl Lösung gewaschen. Man filtriert über Kieselgel, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und kristallisiert aus Heptan/Ether (1:1). Man erhält 320 mg (5,5 %) (5-Hydroxy-4,6-dimethyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-yl)essigsäureethylester.

$R_f(\text{Dichlormethan}) = 0,21$

14. 4,6-Dibrom-5-(3-isopropyl-4-methoxy-phenoxy)-benzofuran-2-carbonsäureethylester

- 20 10,55 g (20,6 mmol) Bis-(3-isopropyl-4-methoxy-phenyl)iodonium-tetrafluoroborat (Synthese: N. Yokoyama, G.N. Walker und A.J. Main, EP 580 550, Seite 12f (1994); N. Yokoyama, G.N. Walker, A.J. Main, J.L. Stanton, M.M. Morrissey, C. Boehm, A. Engle, A.D. Neubert, J.M. Wasvary, Z.F. Stephan und R.E. Steele, J. Med. Chem. 38, 695 (1995).) und 1,75g Kupferbronze werden in 50 ml Dichlormethan unter
25 Rühren bei 0°C in einer Argonathmosphäre tropfenweise mit einer Lösung von

5,00 g (13,7 mmol) 4,6-Dibrom-5-hydroxy-benzofuran-2-carbonsäureethylester und 1,53 g (15,1 mmol) Triethylamin in 50 ml Dichlormethan versetzt und 16 Stunden bei 24°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur abgesaugt, mit Dichlormethan gewaschen und das erhaltene Filtrat eingedampft. Das Rohprodukt wird chromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Merck, Cyclohexan:Essigsäure-ethylester = 100:1 bis 40:1), Ausbeute: 6,74 g (96 %).

$R_f = 0,20$ (Cyclohexan : Essigsäureethylester = 20:1).

10 MS (ESI): $m/z = 569 / 571 / 573$ (12 % / 24 % / 14 %, $[M+NH_4+CH_3CN]^+$), 552 / 554 / 556

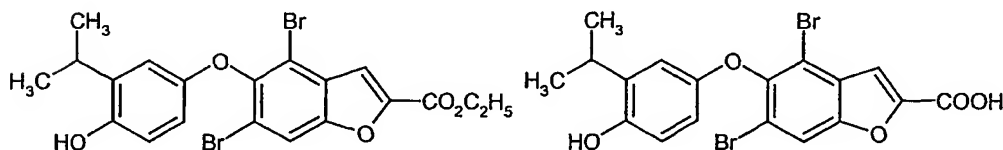
(24 % / 48 % / 27 %, $[M+H+CH_3CN]^+$), 528 / 530 / 532 (26 % / 50 % / 29 %, $[M+NH_4]^+$),

511 / 513 / 515 (52 % / 100 % / 54 %, $[M+H]^+$).

15

1H -NMR (200MHz, DMSO- d_6 , TMS): 1.12, d, 6H; 1.37, t, 3H; 3.22, hept, 1H; 4.40, quart, 2H; 6.40, dd, 1H; 6.82, m, 2H; 7.67, s, 1H; 8.40, s, 1H.

15. 4,6-Dibrom-5-(4-hydroxy-3-isopropyl-phenoxy)-benzofuran-2-carbonsäure-ethylester und 4,6-Dibrom-5-(4-hydroxy-3-isopropyl-phenoxy)-benzofuran-2-carbonsäure



25 6,00 g (11,7 mmol) 4,6-Dibrom-5-(3-isopropyl-4-methoxy-phenoxy)-benzofuran-2-carbonsäure-ethylester werden in 120 ml Dichlormethan gelöst und bei -78°C in einer Argonathmosphäre tropfenweise mit 2,93 g (11,7 mmol) Bortribromid versetzt. Die Reaktionsmischung wird über ca. 30 Minuten auf 24°C erwärmt, 3 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt und darauf in 300 ml Eiswasser eingerührt. Die

organische Phase wird mehrfach mit Wasser gewaschen, die vereinigten wässrigen Phasen werden mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und darauf mit festem Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösemittels wird das Produktgemisch chromatographisch aufgetrennt (Kieselgel 60, Merck, Dichlormethan bis 5
Dichlormethan:Methanol = 5:1); es fallen Fraktion 1 (4,96 g) und Fraktion 2 (0,66 g) an.

Fraktion 1 erweist sich als 4,6-Dibrom-5-(4-hydroxy-3-isopropyl-phenoxy)-benzo-
10 furan-2-carbonsäureethylester.

$R_f = 0,85$ (Dichlormethan : Methanol = 20:1).

MS (ESI): $m/z = 555 / 557 / 559$ (11 % / 25 % / 12 %, $[M+NH_4+CH_3CN]^+$), 538 /
15 540 / 542
(32 % / 58 % / 28 %, $[M+H+CH_3CN]^+$), 514 / 516 / 518 (40 % / 74 % / 39 %, $[M+NH_4]^+$),
497 / 499 / 501 (51 % / 100 % / 49 %, $[M+H]^+$).

1H -NMR (200MHz, d_6 -DMSO, TMS): 1.11, d, 6H; 1.35, t, 3H; 3.15, hept, 1H; 4.49,
20 quart, 2H; 6.21, dd, 1H; 6.65, m, 2H; 7.63, s, 2H; 8.36 s, 1H; 9.06, s, 1H.

Fraktion 2 erweist sich als 4,6-Dibrom-5-(4-hydroxy-3-isopropyl-phenoxy)-benzo-
furan-2-carbonsäure.

25

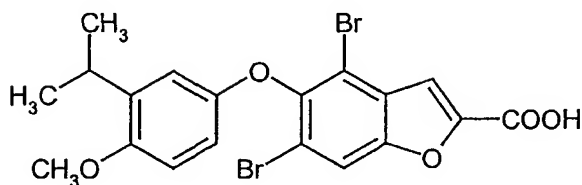
$R_f = 0,06$ (Dichlormethan : Methanol = 20:1).

MS (EI positiv): $m/z = 468 / 470 / 472$ (50 % / 100 % / 50 %, M^+), 453 / 455 / 457
(20 % / 37 % / 18 %, $[M-CH_3]^+$), 424 / 426 / 428 (5 % / 9 % / 4 %, $[M-CO_2]^+$).
30

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, d_6 -DMSO, TMS): 1.11, d, 6H; 3.15, hept, 1H; 6.21, dd, 1H; 6.63, m, 2H; 6.92, s, 1H; 8.08, s, 1H; 9.09, s, 1H.

16. 4,6-Dibrom-5-(3-isopropyl-4-methoxy-phenoxy)-benzofuran-2-carbonsäure

5



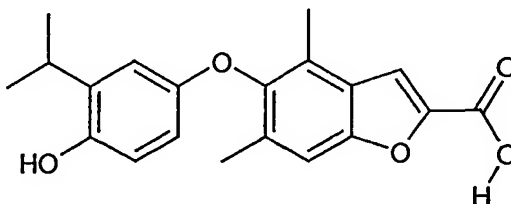
0,50 g (0,98 mmol) 4,6-Dibrom-5-(3-isopropyl-4-methoxy-phenoxy)-benzofuran-2-carbonsäure-ethylester werden in 8 ml Ethanol gelöst, mit 8 ml 1M Natronlauge
10 versetzt und eine Stunde bei 24°C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 1M Salzsäure auf einen pH von 6 gestellt, in 250 ml einer Pufferlösung von pH = 7 gegossen und mit Dichlormethan extrahiert; Ausbeute: 0,40 g (85 %).

$R_f = 0,1$ (Dichlormethan : Methanol = 20:1).

15

MS (ESI): $m/z = 482 / 484 / 486$ (50 % / 100 % / 52 %, M^+).

17. 5-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-4,6-dimethyl-1-benzofuran-2-carbonsäure

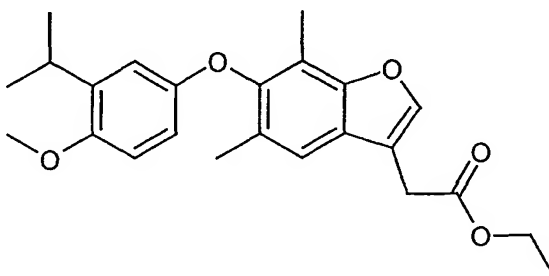


20

In Analogie zu WO 99/00 353 erhält man ausgehend von 90 mg 4,6-Dibrom-5-(3-isopropyl-4-hydroxy-phenoxy)-benzofuran-2-carbonsäure und 40 Äquivalenten Tetramethylstannan 30 mg (46 %) 5-(4-Hdroxy-3-isopropylphenoxy)-4,6-dimethyl-
25 1-benzofuran-2-carbonsäure.

¹H-NMR (200MHz, d₆-DMSO, TMS): 1.10, d, 6H; 2.13, s, 3H; 2.19, s, 3H; 3.16, sept, 1H; 6.18, dd, 2H; 6.60, m, 2H; 7.07, s, 1H; 7.30, s, 1H; 8.90, s, 1H.

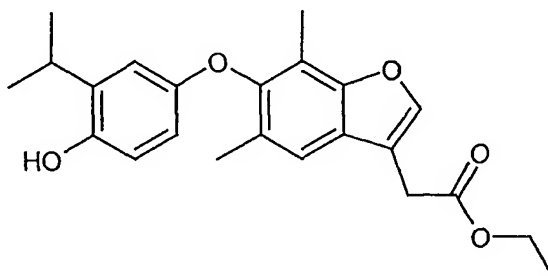
- 5 18. Ethyl-2-[6-(3-isopropyl-4-methoxyphenoxy)-5,7-dimethyl-1-benzofuran-3-yl]acetat



- 10 Zu 185 mg (0,36 mmol) Bis(3-isopropyl-4-methoxyphenyl)iodonium tetrafluoroborat und 32 mg (0,48 mmol) Kupferbronze in 20 ml Dichlormethan in einem abgedunkelten Kolben wird bei 0°C eine Lösung aus 60 mg (0,24 mmol) Ethyl 2-(6-hydroxy-5,7-dimethyl-1-benzofuran-3-yl)acetat und 27 mg (0,27 mmol) Triethylamin in 20 ml Dichlormethan zugetropft. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Chromatographische Reinigung der Reaktionsmischung ergibt 40 mg (42 %) Ethyl-2-[6-(3-isopropyl-4-methoxyphenoxy)-5,7-dimethyl-1-benzofuran-3-yl]acetat.

- 20 ¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆, TMS): 1.11, d, 6H; 1.21, t, 3H; 2.13, s, 3H; 2.20, s, 3H; 3.20, hept, 1H; 3.71, s, 3H; 3.78, s, 2H; 4.14, quart, 2H; 6.31, dd, 1H; 6.79, m, 2H; 7.36, s, 1H; 7.91, s, 1H.

19. Ethyl 2-[6-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-5,7-dimethyl-1-benzofuran-3-yl]acetat

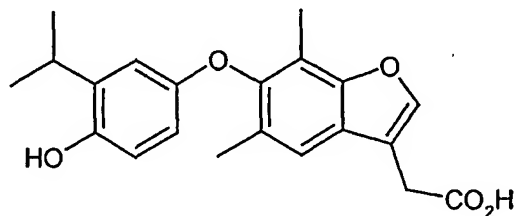


5

Zu 34 mg (0,26 mmol) Aluminiumtrichlorid und 83 mg (1,3 mmol) Ethanthiol gibt man bei 0°C 34 mg (0,09 mmol) Ethyl-2-[6-(3-isopropyl-4-methoxyphenoxy)-5,7-dimethyl-1-benzofuran-3-yl]acetat in 3 ml Dichlormethan zu. Man rührt 6 Stunden bei Raumtemperatur, engt im Vauum ein und reinigt chromatographisch (Toluol/-
 10 Ethylacetat). Man erhält 24 mg (73 %) Ethyl 2-[6-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-5,7-dimethyl-1-benzofuran-3-yl]acetat.

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆, TMS): 1.11, d, 6H; 1.21, t, 3H; 2.12, s, 3H; 2.20, s, 3H; 3.17, hept, 1H; 3.76, s, 2H; 4.13, quart, 2H; 6.21, dd, 1H; 6.65, m, 2H; 7.31, s, 1H; 7.90, s, 1H; 8.91, s, 1H.
 15

20. [6-(4-Hydroxy-3-isopropylphenoxy)-5,7-dimethyl-1-benzofuran-3-yl]essigsäure



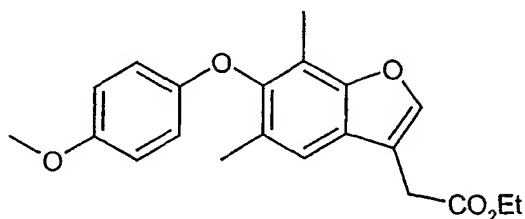
20

Durch alkalische Hydrolyse von 18 mg Ethyl 2-[6-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-5,7-dimethyl-1-benzofuran-3-yl]acetat erhält man 12 mg (72 %) [6-(4-Hydroxy-3-isopropylphenoxy)-5,7-dimethyl-1-benzofuran-3-yl]essigsäure.

- 5 ¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆, TMS): 1.10, d, 6H; 2.12, s, 3H; 2.18, s, 3H; 3.12, sept, 1H; 3.66, s, 2H; 6.19, dd, 1H; 6.61, d, 1H; 6.68, d, 1H; 7.31, s, 1H; 7.88, s, 1H; 8.92, s, breit, 1H; 12.50, s, breit, 1H.

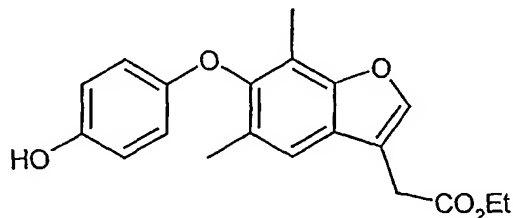
21. Ethyl-2-[6-(4-methoxyphenoxy)-5,7-dimethyl-1-benzofuran-3-yl]acetat

10



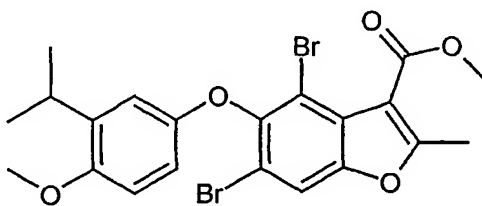
- 3,92 g (9,15 mmol) Bis(4-methoxyphenyl)iodonium tetrafluoroborat werden mit 0,77 g Kupferbronze in 60 ml Dichlormethan vorgelegt. Bei 0°C wird eine Lösung aus 1,50 g (6,04 mmol) Ethyl 2-(6-hydroxy-5,7-dimethyl-1-benzofuran-3-yl)acetat und 0,68 g Triethylamin in 40 ml Dichlormethan zugetropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der rückstand einer chromatographischen Reinigung unterzogen (Cyclohexan/Ethylacetat=6:1). Man erhält 0,76 g (23 %) Ethyl-2-[6-(4-methoxyphenoxy)-5,7-dimethyl-1-benzofuran-3-yl]acetat.
- 15
- 20

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, TMS): 1.27, t, 3H; 2.36, s, 3H; 2.42, s, 3H; 3.76, s, 2H; 3.87, s, 3H; 4.20, quart, 2H; 4.63, s, 1H; 7.00, d, 2H; 7.18, s, 1H; 7.78, d, 2H.

22. Ethyl-2-[6-(4-hydroxyphenoxy)-5,7-dimethyl-1-benzofuran-3-yl]acetat

5 0,74 g (2,09 mmol) Ethyl-2-[6-(4-methoxyphenoxy)-5,7-dimethyl-1-benzofuran-3-yl]acetat, gelöst in 1ml Dichlormethan, werden bei 0°C zu einer Lösung von 0,84 g (6,26 mmol) Aluminiumchlorid und 0,65 g (10,44 mmol) Ethanthiol in 10 ml Dichlormethan. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird einer chromatographischen Reinigung unterzogen (Cyclohexan/Ethylacetat=5:1). Man erhält
 10 0,52 g (73 %) Ethyl-2-[6-(4-hydroxyphenoxy)-5,7-dimethyl-1-benzofuran-3-yl]-acetat.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, TMS): 1.26, t, 3H; 2.35, s, 3H; 2.43, s, 3H; 3.76, s, 2H;
 15 4.21, quart., 2H; 4.64, s, 1H; 4.97, s, 1H; 6.93, d, 2H; 7.17, s, 1H; 7.71, d, 1H.

23. Methyl 4,6-dibromo-5-(3-isopropyl-4-methoxyphenoxy)-2-methyl-1-benzofuran-3-carboxylat

20

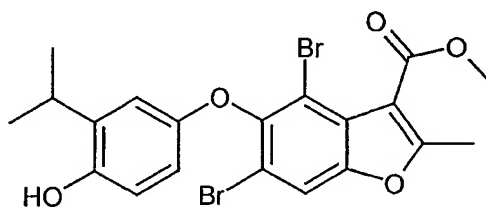
In Analogie erhält man durch Umsetzung von 1 g Methyl-4,6-dibromo-5-hydroxy-2-methyl-1-benzofuran-3-carboxylat mit Bis-(3-isopropyl-4-methoxy-phenyl)iodonium-tetrafluoroborat.

1,3 g Methyl 4,6-dibromo-5-(3-isopropyl-4-methoxyphenoxy)-2-methyl-1-benzofuran-3-carboxylat

$R_f = 0,75$ (Toluol)

5

24. Methyl 4,6-dibromo-5-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-2-methyl-1-benzofuran-3-carboxylat



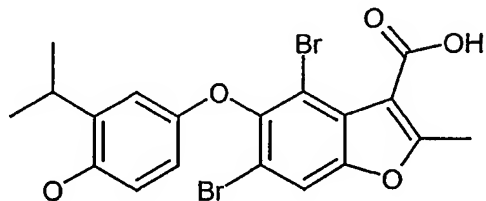
10

In Analogie erhält man durch Umsetzung von Methyl-4,6-dibromo-5-(3-isopropyl-4-methoxyphenoxy)-2-methyl-1-benzofuran-3-carboxylat mit AlCl_3 /Ethanthiol Methyl 4,6-dibromo-5-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-2-methyl-1-benzofuran-3-carboxylat.

15

$R_f(\text{Toluol})=0,21$

25. 4,6-Dibromo-5-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-2-methyl-1-benzofuran-3-carbonsäure



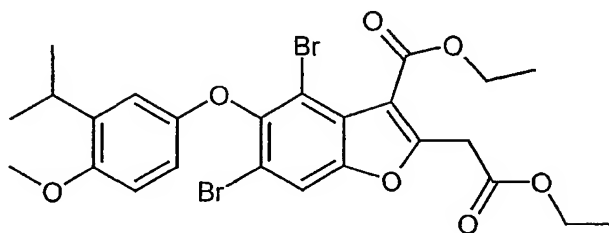
20

In Analogie erhält man durch Umsetzung von Methyl-4,6-dibromo-5-(3-isopropyl-4-methoxyphenoxy)-2-methyl-1-benzofuran-3-carboxylat mit 2 Äquivalenten BBr_3 4,6-Dibromo-5-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-2-methyl-1-benzofuran-3-carbonsäure.

25

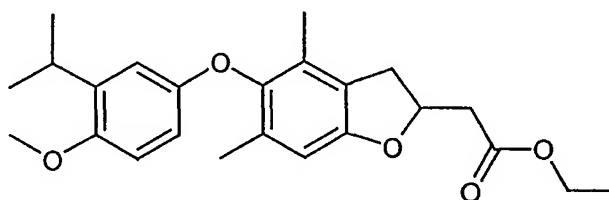
$R_f=0,31$ (Dichlormethan/Methanol=95/5)

26. Ethyl-4,6-dibromo-2-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-5-(3-isopropyl-4-methoxyphenoxy)-1-benzofuran-3-carboxylat



- In Analogie zu Beispiel erhält man durch Umsetzung von 0,5 g Ethyl 4,6-dibromo-2-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-5-hydroxy-1-benzofuran-3-carboxylat mit Bis(3-isopropyl-4-methoxyphenyl)iodonium tetra-fluoroborat 0,38 g (57 %) Ethyl-4,6-dibromo-2-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-5-(3-isopropyl-4-methoxy-phenoxy)-1-benzofuran-3-carboxylat. $R_f=0,15$ (Toluol)

27. Ethyl [5-(3-isopropyl-4-methoxyphenoxy)-4,6-dimethyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-yl]acetat

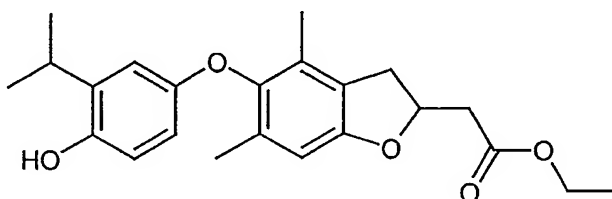


- In Analogie erhält man ausgehend von 300 mg (5-Hydroxy-4,6-dimethyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-yl)essigsäureethylester und Bis(3-isopropyl-4-methoxyphenyl)-iodonium tetra-fluoroborat

83 mg (17 %) Ethyl [5-(3-isopropyl-4-methoxyphenoxy)-4,6-dimethyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-yl]acetat.

$R_f = 0,68$ (Toluol/Ethylacetat=4/1)

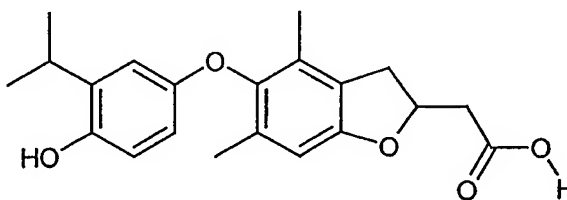
- 5 28. Ethyl [5-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-4,6-dimethyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-yl]acetat



- 10 In Analogie erhält man durch Umsetzung von 83 mg Ethyl [5-(3-isopropyl-4-methoxyphenoxy)-4,6-dimethyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-yl]acetat mit AlCl_3 -Ethanthiol 39 mg (49 %) Ethyl [5-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-4,6-dimethyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-yl]acetat.
 $R_f = 0,53$ (Toluol/Ethylacetat=4/1)

15

29. [5-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-4,6-dimethyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-yl]essigsäure



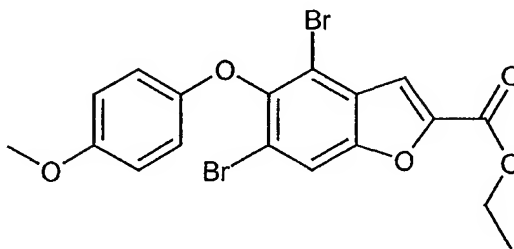
20

Alkalische Hydrolyse (1N NaOH) von 40mg Ethyl [5-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-4,6-dimethyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-yl]acetat ergibt 7,5mg (20 %) [5-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-4,6-dimethyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-yl]essigsäure.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS): 1.1.0, d, 6H; 1.92, s, 3H; 1.97, s, 3H; 2.70, m, 2H; 2.81, m, 1H; 3.13, sept, 1H; 3.28, m, 2H; 5.08, m, 1H; 6.17, dd, 1H; 6.50, s, 1H; 6.61, d, 1H; 6.64, d, 1H; 8.82, s, 1H; 12.39, s, breit, 1H.

5

30. Ethyl 4,6-dibromo-5-(4-methoxyphenoxy)-1-benzofuran-2-carboxylat

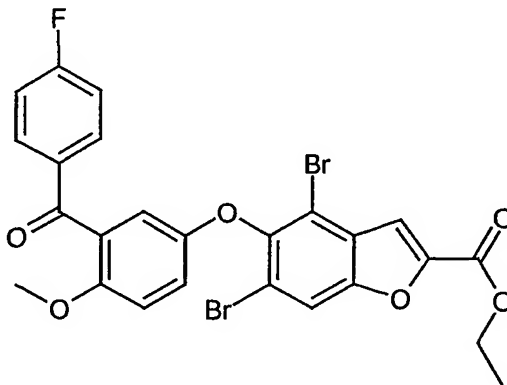


10 In Analogie zu THL 1998, 39, 2937-2940 erhält man durch Umsetzung von 1 mmol 4,6-Dibrom-5-hydroxy-benzofuran-2-carbonsäureethylester mit 3 mmol in 48 %iger Ausbeute Ethyl 4,6-dibromo-5-(4-methoxyphenoxy)-1-benzofuran-2-carboxylat.

$R_f = 0,82$ (Toluol/Ethylacetat=4:1)

15

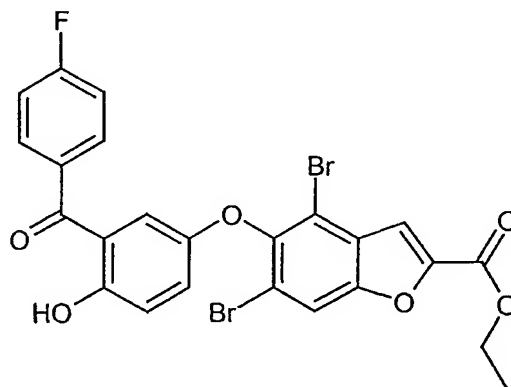
31. Ethyl 4,6-dibromo-5-[3-(4-fluorobenzoyl)-4-methoxyphenoxy]-1-benzofuran-2-carboxylat



In Analogie zu J. Med. Chem. 1995, 38, 695-707 erhält man durch Friedel-Crafts Acylierung von Ethyl 4,6-dibromo-5-(4-methoxyphenoxy)-1-benzofuran-2-carboxylat in 64 % Ausbeute Ethyl 4,6-dibromo-5-[3-(4-fluorobenzoyl)-4-methoxyphenoxy]-1-benzofuran-2-carboxylat.

5 $R_f=0,66$ (Toluol/Ethylacetat=9:1)

32. Ethyl 4,6-dibromo-5-[3-(4-fluorobenzoyl)-4-hydroxyphenoxy]-1-benzofuran-2-carboxylat



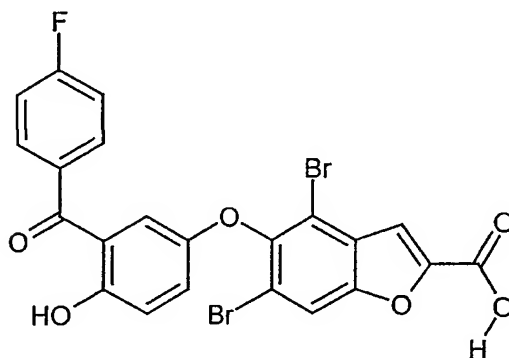
10

Etherspaltung von 108 mg Ethyl 4,6-dibromo-5-[3-(4-fluorobenzoyl)-4-methoxyphenoxy]-1-benzofuran-2-carboxylat mit $AlCl_3$ /Ethanthiol in Analogie zu Beispiel.... ergibt 49 mg (47 %) Ethyl 4,6-dibromo-5-[3-(4-fluorobenzoyl)-4-hydroxyphenoxy]-1-benzofuran-2-carboxylat.

15

$R_f=0,81$ (Toluol/Ethylacetat=9:1)

33. 4,6-dibromo-5-[3-(4-fluorobenzoyl)-4-hydroxyphenoxy]-1-benzofuran-2-carbonsäure



5

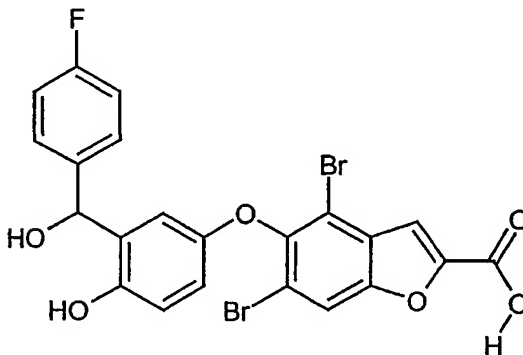
Durch alkalische Hydrolyse von 115 mg Ethyl 4,6-dibromo-5-[3-(4-fluorobenzoyl)-4-hydroxyphenoxy]-1-benzofuran-2-carboxylat mit 1N NaOH erhält man 92 mg (84 %) 4,6-dibromo-5-[3-(4-fluorobenzoyl)-4-hydroxyphenoxy]-1-benzofuran-2-carbonsäure.

10

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS): 6.70, m, 1H; 6.95, m, 2H; 7.23, s, 1H; 7.35, m, 1H; 7.79, m, 1H; 8.22, s, 1H.

34. 4,6-dibromo-5-{3-[(4-fluorophenyl)(hydroxy)methyl]-4-hydroxyphenoxy}-1-benzofuran-2-carboxylic acid

15



- 54 -

50 mg 4,6-dibromo-5-[3-(4-fluorobenzoyl)-4-hydroxyphenoxy]-1-benzofuran-2-carbonsäure werden mit 1 Äquivalent Natriumborhydrid in 10 ml Methanol 30 min bei 0°C gerührt. Es wird mit 6,2 ml 1N HCl abgebrochen, zur Trockene eingedampft und der Rückstand chromatographisch gereinigt.

5

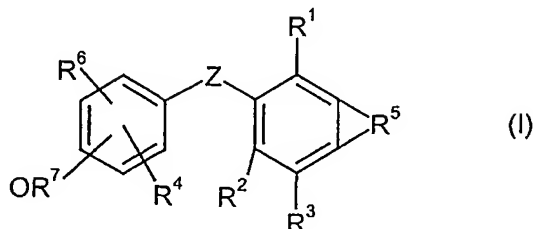
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS): 5.77, d, 1H; 5.89, d, 1H; 6.45, d, 1H; 6.68, d, 1H; 6.89-6.98, m, 2H; 7.09, m, 2H; 7.72m, 2H; 8.08, s, 1H; 9.20, s, 1H.

Anwendungsbeispiel

Die Verbindungen der Beispiele 15, 17, 18, 28 und 32 zeigen in T3-Promotor-Assay-Zell-tert. eine Wirkung von 0,5 – 240 nm.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



5

in welcher

Z für O, S, SO, SO₂, CH₂, CHF, CF₂ oder für NR⁸ steht, worin R⁸ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

10

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, Vinyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen,

15

R³ für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C₁-C₆)-Alkyl oder CF₃ steht,

20

R⁴ für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Cyano, Nitro, (C₁-C₄)-Alkyl oder den Rest der Formel NR⁹R¹⁰ steht, wobei R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino, (C₁-C₅)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

25

- R⁵ zusammen mit den beiden Kohlenstoffatomen des Phenylrings einen gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituierten, gesättigten oder ungesättigten Furanring bildet,
- 5 R⁶ für Wasserstoff, Cyano, Halogen oder für eine Gruppe der Formel
- $$-M_a-R^{11}$$
- steht, worin
- 10 M für eine Carbonylgruppe, eine Sulfonylgruppe oder eine Methylen-
gruppe steht,
- a für die Zahl 0 oder 1 steht, oder im Fall das M für eine Methylen-
gruppe steht für eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 steht,
- 15 und
- R¹¹ für Wasserstoff, OR¹⁵, NR¹⁶R¹⁷, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl,
 20 (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Arylmethyl oder für einen
 gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-glied-
 rigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen
 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die
 vorgeannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche
 oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen,
 25 Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino, NR¹⁸R¹⁹, Trifluormethyl, (C₁-
 C₆)-Alkyl, gegebenenfalls durch R²⁰ substituiertes (C₁-C₆)-Alkoxy,
 (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, welches seinerseits gegebenenfalls
 durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Nitro
 oder Cyano substituiert ist, -O-C(O)-R²¹, -C(O)-OR²², -C(O)-NR²³R²⁴,
 30 -SO₂-NR²⁵R²⁶, -NH-C(O)-R²⁷ und -NH-C(O)-OR²⁸ substituiert sind,
 wobei R¹⁵ bis R²⁸ die für R⁹ bzw. R¹⁰ angegebenen Bedeutungen

haben und unabhängig voneinander mit diesem Substituenten gleich oder verschieden sind,

5 R^7 für Wasserstoff oder für Kation oder eine Gruppe steht, die unter physiologischen Bedingungen unter Bildung einer OH-Funktion abgespalten werden kann, wie vorzugsweise Alkyl oder Acetyl,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

10

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß Anspruch 1

in welcher

15

Z für O, S oder CH_2 steht,

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, (C_1-C_4) -Alkyl, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , Vinyl oder (C_3-C_5) -Cycloalkyl stehen,

20

R^3 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, (C_1-C_4) -Alkyl oder CF_3 steht,

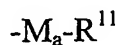
R^4 für Wasserstoff, Halogen oder (C_1-C_4) -Alkyl steht,

25

R^5 zusammen mit den beiden Kohlenstoffatomen des Phenylrings einen gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituierten, gesättigten oder ungesättigten Furanring bildet,

30

R^6 für Wasserstoff, Cyano, Halogen oder eine Gruppe der Formel



steht, worin

5 M für eine Carbonylgruppe, eine Sulfonylgruppe oder eine Methylen-
gruppe steht,

a für die Zahl 0 oder 1 steht,

und
10

R¹¹ für Wasserstoff, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, NR¹⁶R¹⁷, (C₁-C₁₀)-Alkyl,
(C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, Naphthyl, Phenyl, Benzyl,
Pyridyl, Pyridazinyl oder Pyridazinonyl steht, wobei die vorgenannten
15 Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder ver-
schiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen,
Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, NR¹⁸R¹⁹, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-
Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Phenyl, welches seiner-
seits gegebenenfalls durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy,
20 Trifluormethyl, Nitro oder Cyano substituiert ist, -O-C(O)-R²¹,
-C(O)-OR²², -C(O)-NR²³R²⁴, -SO₂-NR²⁵R²⁶, -NH-C(O)-R²⁷ und
-NH-C(O)-OR²⁸ substituiert sind, wobei

R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷ und R²⁸ gleich oder
verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C₁-
25 C₆)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch
Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-
Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino, (C₁-C₅)-Alkanoyl-
oxy, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls durch Halogen oder Hy-
30 droxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

R⁷ für Wasserstoff steht,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

5

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1,

in welcher

10

Z für O oder CH₂ steht,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, n-, i- oder s-Propyl, n-, i-, s- oder t-Butyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, Vinyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkyl stehen,

15

R³ für Wasserstoff oder Methyl steht,

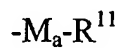
R⁴ für Methyl, Fluor, Chlor oder insbesondere für Wasserstoff steht,

20

R⁵ zusammen mit den beiden Kohlenstoffatomen des Phenylrings einen gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituierten, gesättigten oder ungesättigten Furanring bildet,

R⁶ für Wasserstoff, Cyano, Halogen oder eine Gruppe der Formel

25



steht, worin

30

M für eine Carbonylgruppe oder eine Methylengruppe steht,

a für die Zahl 0 oder 1 steht,

und

5 R¹¹ für Wasserstoff, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, NR¹⁸R¹⁹,
-CH(OH)-R²⁹, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Pyridyl, Pyrid-
azinyl oder Pyridazinonyl steht, wobei die vorgenannten Reste
gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Sub-
stituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy,
10 Cyano, Nitro, Amino, NR¹⁸R¹⁹, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-
C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, -O-C(O)-R²¹, -C(O)-OR²²,
-C(O)-NR²³R²⁴, -SO₂-NR²⁵R²⁶, -NH-C(O)-R²⁷ und -NH-C(O)-OR²⁸
substituiert sind, wobei

15 R¹⁸, R¹⁹, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden
sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder
(C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder
zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Hydroxy,
Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-
20 Alkoxycarbonyl-amino, (C₁-C₅)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus
oder gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Hydroxy substituiertes
Phenyl substituiert sind,

R⁷ für Wasserstoff steht,

25

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate
der Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1,

30

in welcher

Z für O steht,

5 R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Brom, Chlor, CF_3 oder Methyl stehen, mit der Maßgabe, dass mindestens ein Substituent nicht Wasserstoff ist,

R^3 für Wasserstoff oder Methyl steht,

10 R^4 für Wasserstoff steht,

R^5 zusammen mit den beiden Kohlenstoffatomen des Phenylrings einen gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituierten, gesättigten oder ungesättigten Furanring bildet,

15

R^6 für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n-, i-, s- oder t-Butyl, oder für eine Carbonylgruppe oder eine Gruppe $-CH(OH)$ steht, die durch gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Methyl, Methoxy, Carboxyl oder Methoxycarbonyl substituiertes Phenyl substituiert ist,

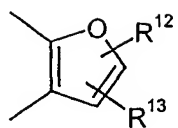
20

R^7 für Wasserstoff steht,

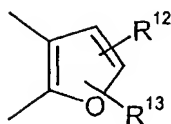
25 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

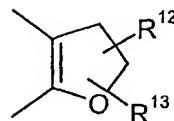
30 R^5 zusammen mit den beiden Kohlenstoffatomen des Phenylrings eine Gruppe (Ib), (Ic) oder (Id)



(Ib)



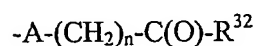
(Ic)



(Id)

bildet, worin

- 5 R^{12} und R^{13} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C_1-C_6) Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Halogen, für eine Gruppe der Formel $-NR^{30}R^{31}$ stehen, worin R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C_1-C_6) Alkyl oder (C_3-C_8) Cycloalkyl stehen, die gegebenenfalls durch Amino oder
- 10 (C_1-C_6) Alkoxy substituiert sind, oder für eine Gruppe der Formel



- 15 steht, worin

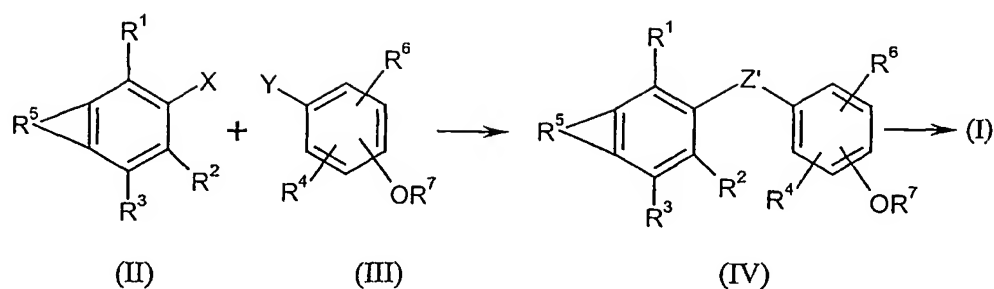
- A für eine Bindung, O, S, C(O) für eine gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy und/oder Amino substituierte geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder für NR^{33} steht, worin R^{33} für Wasserstoff, (C_1-C_6) Alkyl oder (C_3-C_8) Cycloalkyl steht, welche gegebenenfalls durch Amino oder (C_1-C_6) Alkoxy substituiert sind,
- 20

- 25 n für eine Zahl von 0 bis 3 steht

- R^{32} für Hydroxy, Halogen, (C_1-C_6) Alkyl, für eine Gruppe $-NR^{30}R^{31}$ oder für eine Gruppe $-OR^{34}$ steht, worin R^{30} , R^{31} und

R^{34} die oben angegebene Bedeutung von R^{30} und R^{31} haben und mit diesen gleich oder verschieden sein können.

- 5 6. Verbindungen der Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten.
7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert und Hilfs- und Trägerstoffe.
- 10 8. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert mit Hilfs- und Trägerstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.
- 15 9. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert bei der Bekämpfung von Krankheiten.
- 20 10. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 7 bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Arteriosklerose und Hypercholesterolämie.
- 25 11. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert in Kombination mit anderen Arzneimittelwirkstoffen.
- 30 12. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man reaktive Benzofuran-Derivate der allgemeinen Formel (II) mit reaktiven Phenyl-Derivaten der allgemeinen Formel (III)



5 wobei die Substituenten R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und

X und Y jeweils Gruppen entgegengesetzter Reaktivität darstellen, wobei z.B.

10 X ein elektrophiler Rest sein kann, der mit einem nucleophilen Y-Substituenten reagiert und vice versa,

Z' die für Z angegebene Bedeutung hat oder für

>CH-OH oder >C=O steht,

15 gegebenenfalls in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln und Katalysatoren und gegebenenfalls unter Isolierung der Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (IV) oder direkt zu Verbindungen der Formel (I) umgesetzt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/03304

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D307/78 C07D307/87 A61K31/343 A61P7/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 093 838 A (HUANG DEHUA ET AL) 25 July 2000 (2000-07-25) claim 1; examples 57,56,55,54 ---	1-12
A	EP 1 063 235 A (TEIJIN LTD ;MICROBIAL CHEMISTRY RES FOUNDA (JP)) 27 December 2000 (2000-12-27) claim 1 ---	1-12
A	EP 0 483 772 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 6 May 1992 (1992-05-06) claim 1 --- -/--	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

25 July 2002

Date of mailing of the international search report

08/08/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Baston, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/03304

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 018, no. 222 (C-1193), 21 April 1994 (1994-04-21) & JP 06 016656 A (NIPPON SHOKUBAI CO LTD), 25 January 1994 (1994-01-25) abstract</p> <p>-----</p>	1,2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/03304

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6093838	A	25-07-2000	AU 6234500 A WO 0112618 A1	13-03-2001 22-02-2001
EP 1063235	A	27-12-2000	AU 3277399 A BG 104761 A BR 9908706 A CA 2323456 A1 EE 200000504 A EP 1063235 A1 HR 20000600 A1 NO 20004517 A PL 343419 A1 SK 13412000 A3 CN 1299359 T WO 9946262 A1 TR 200002642 T2	27-09-1999 31-08-2001 21-11-2000 16-09-1999 15-02-2002 27-12-2000 30-06-2001 11-09-2000 13-08-2001 09-04-2001 13-06-2001 16-09-1999 22-01-2001
EP 0483772	A	06-05-1992	AT 127797 T BR 1100381 A3 CA 2054619 A1 DE 69112989 D1 DK 483772 T3 EP 0483772 A1 ES 2077138 T3 GR 3017981 T3 HU 60258 A2 HU 9500528 A3 IE 913724 A1 IE 70668 B1 JP 2672423 B2 JP 5140142 A KR 202463 B1 US 5478844 A US 5594154 A US 5770772 A US 5376681 A CN 1071165 A , B CN 1174704 A FI 921890 A NO 921572 A NO 973061 A RU 2087473 C1	15-09-1995 18-04-2000 02-05-1992 19-10-1995 22-01-1996 06-05-1992 16-11-1995 29-02-1996 28-08-1992 30-10-1995 22-05-1992 11-12-1996 05-11-1997 08-06-1993 15-06-1999 26-12-1995 14-01-1997 23-06-1998 27-12-1994 21-04-1993 04-03-1998 26-03-1993 26-03-1993 26-03-1993 20-08-1997
JP 06016656	A	25-01-1994	JP 3130653 B2	31-01-2001